Der Einfluß
von Medikamenten auf die menschliche Pupille

Untersuchungen unter konstanten pupillomotorischen Bedingungen

von

Wilhelm Diehl

aus Neustadt/Weinstraße

1964 № 11

Aus der Universitäts-Augenklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. Eugen Schreck

"Der Einfluß von Medikamenten auf die menschliche Pupille

Untersuchungen unter konstanten pupillomotorischen Bedingungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Wilhelm Diehl

Neustadt/Weinstraße

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. med. Gerhard Theissing
Referent: Prof. Dr. med. Robert Siebeck
Korreferent: Prof. Dr. med. Eugen Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1964

Meiner lieben Mutter

I N H A L T

Einleitung:

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen

Hauptteil:

Literaturangaben

Versuchsanordnung

Eigene Ergebnisse

Diskussion

Schluß:

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Die Beeinflussung der Pupille durch örtlich gegebene Pharmaka gehört zum wichtigsten Rüstzeug jeder augenärztlichen Therapie. Daher ist eine möglichst umfassende Kenntnis des Wirkungsmechanismus wünschenswert und erforderlich. Die Testung derartiger Medikamente kann einmal pharmakologisch erfolgen, wobei das Tierexperiment bis zur Studie am isolierten Sphinkterpräparat sich von der Wirklichkeit entfernen kann. Zweitens können Versuchspersonen herangezogen werden. Jede Testung hat Nachteile.

Die pharmakologische Untersuchung entfernt sich umso mehr von der Wirklichkeit, je mehr das Irispräparat vom Versuchstier isoliert wird, d.h. je besser andere Einflüsse als die des untersuchten Pharmakons ausgeschaltet sind. Die Untersuchung am lebenden Mensch hat dagegen mit sehr vielen Unbekannten zu rechnen, die die Pupillenweite mit beeinflussen.
Wir haben daher einige der geläufigen pupillomotorisch wirkenden Pharmaka am menschlichen Auge geprüft, jedoch mit einer Methode, die es erlaubt, die übrigen vegetativen Einflüsse auf die Pupillenweite zwar nicht auszuschalten, aber doch konstant zu halten.

Die mit dieser Methode auch in ihrer Wechselwirkung untersuchten Pharmaka kann man in aktiv und passiv wirkende einteilen. Aktiv wirken die Sympathikomimetika und die Parasympathikomimetika, passiv die Parasympathikolytika Sympathikolytika. Die letzte Gruppe wurde nicht in die Untersuchungen mit einbezogen, da derartige Präparate bei lokaler Anwendung am Bulbus zu starker Hyperämie führen.

Sowohl Sympathikomimetika als auch Parasympathikolytika bewirken beide eine Mydriasis. Die ersten durch Erregung des M. dilatator pupillae, die zweiten durch Lähmung des M. sphinkter pupillae. Sympathikolytika und Parasympathikomimetika machen eine Miosis. Die einen durch Lähmung des M. dilatator pupillae, die anderen durch Erregung des M. sphinkter pupillae.

Die von uns untersuchten Sympathikomimetika sind: Mydrial, Veritol und Cocain; die Parasympathikolytika: Mydriaticum "Roche" und Homatropin.
Von den Parasympathikomimetika wurden Pilocarpin und Eserin geprüft.

Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen:

Die Pupille wird durch den parasympathisch innervierten M. sphinkter pupillae und den antagonistisch wirkenden sympathisch innervierten M. diatator pupillae bewegt. Die Kontraktion des ersten Muskels geht immer mit der Erschlaffung des letzten einher. Daraus resultiert ein instabiler Gleichgewichtszustand.

Das Innervationszentrum für den M. sphinkter pupillae liegt im Mesencephalon im Edinger-Westphal'schen Kern, das sympathische Pupillenzentrum im Boden des 3. Ventrikels, im mittleren Teil des Hypothalamus anterior im Diencephalon. Absteigende Fasern ziehen nach teilweiser Kreuzung mit dem Tractus intermediolateralis zum Zentrum ciliospinale (Budge) im Seitenhorn des ersten Thorakalsegments. Von hieraus steigen sympathische Fasern über kommunizierende Äste von C_8 - Th_4 entlang dem Grenzstrang auf zum Ganglion cervicale craniale. Die postganglionären Fasern laufen über den Plexus caroticus, Ganglion Gaseri, ersten Trigeminusast zum Ganglion ciliare und zur Iris. Diese beiden Zentren regeln zusammen mit der neuromuskulären Verbindung den Tonus der Pupillenmuskulatur.

Durch die Erregung des Parasympathikus wird eine parasympathikotrope Substanz sowohl am Muskel als auch an den Synapsen freigesetzt, die pharmakologisch die Eigenschaften von Acetylcholin hat. Durch Erregung des Sympathikus wird eine sympathikotrope Substanz, das Sympathin freigesetzt,

während präganglionär Acetylcholin freigesetzt wird. Die Wirkungsdauer dieser beiden Substanzen ist sehr kurz. Das Acetylcholin, die Überträgersubstanz, liegt im Gewebe in inaktiver Form vor und geht durch nervösen Einfluß in die aktive über. Es wird rasch durch die Cholinesterase zerstört. Das Sympathin wird durch die Aminooxydase zerstört (9)

In Anlehnung an die vorhandene Literatur seien zuerst die Sympathikomimetika besprochen und davon als erstes Präparat das Mydrial (32). Es ist ein Mydriatikum und greift erregend am M. dilatator pupillae an. Es stellt chemisch ein 1-phenyl-2-amino-propan dar. Hauptanwendungsgebiete sind die diagnostische und die therapeutische Pupillenerweiterung. Die Anforderungen, die an ein diagnostisches Mydriatikum gestellt werden sind folgende: Kurzristige, rasch einsetzende und ergiebige Pupillenerweiterung. Möglichstweitgehende Ausschaltung der Reaktion auf Licht, ferner Rückbildungsfähigkeit durch Miotika und gute Verträglichkeit.

Am normalen Menschenauge beginnt die Mydriasis nach etwa 10 Min. Die maximale Erweiterung wird zwischen 30 und 40 Min. erreicht und hält etwa 30 Min. an. Dann erfolgt ein langsamer aber stetiger Abfall. Nach 12 Std. besteht manchmal noch leichte Mydriasis. Während der Zeit der maximalen Wirkung wird durch Helligkeitsschwankungen keine wesentliche Pupillenbewegung hervorgerufen.
Mydrial ist gut verträglich. Manchmal tritt leichtes Brennen auf. Selten wird eine leichte Hyperämie der Bindehaut

beobachtet, die aber nach 1 Std. etwa wieder abklingt. In Bezug auf die Wirkungsweise besteht kein Unterschied zwischen den Geschlechtern; wohl aber in Bezug auf das Lebensalter. Die Iris älterer Menschen reagiert weniger ergiebig.

Veritol stellt ebenfalls ein Sympathikomimetikum dar. Es liegt in einer wässrigen 5%igen Lösung von Veritol-Formiat vor. Es zählt zu der Gruppe der Adrenalin-Ephedrinkörper und hat folgende Zusammensetzung: 1-(p-Oxy-phenyl)-2methyl-amino-propan.

Die in den Bindehautsack eingebrachten Tropfen verursachen Mydriasis und Lidspaltenerweiterung. Die Lidspaltenerweiterung deshalb, weil der M. tarsalis vom Sympathikus versorgt wird. Die Wirkung scheint rein neurogen zu sein, das heißt das Mittel greift nur am Sympathikus an. Bei einseitig halssympathektomierten Kaninchen bleibt nach Instillation von Veritol die Mydriasis auf der gestörten Seite aus. Bei der durch Veritol hervorgerufenen Mydriasis bleibt die Reaktion auf Licht erhalten.

FRIEMANN (10), RUSSO (27) und MEYER (22) berichten über Versuche an der menschlichen Pupille mit dem heute nicht mehr gebräuchlichen Veritolsulfat in einer Konzentration von 0,5-3%. Sie fanden im allgemeinen nach 15 - 20 Min. eine maximale Mydriasis, welche 1 Std. anhielt und nach 3-5 Std. wieder abgeklungen war.
Zum ersten Mal berichtet SCHMIDT (29) über das heute handelsübliche 5%ige Veritolformiat. Es greift nicht allein direkt

am M. dilatator pupillae an, sondern die Erweiterung erfolgt auch durch Verstärkung der Effekte tonischer Impulse. Man nimmt erstens an durch Beeinflussung der glatten Muskulatur und zweitens durch Hemmung der Adrenalinzerstörung. Bei 80 Personen wurde je 1 Tropfen 5%iges Veritolsulfat in den Bindehautsack eingeträufelt. In den ersten 5 Min. blieb die Pupille unbeeinflußt. Bei der Mehrzahl trat zwischen 5 und 10 Min., bei den restlichen zwischen 10 und 15 Min. Mydriasis ein. Die stärkste Wirkung war in den meisten Fällen nach 30 Min. erreicht, bisweilen auch schon nach 15 - 20 Min.

Bei den meisten Personen lag der Pupillendurchmesser über 6 mm. Beschwerden über Brennen wurden nicht geäußert und Reizerscheinungen waren nicht feststellbar. Die Wirkung der Tropfen hielt meistens zwischen 30 und 45 Min., längstens eine Stunde an. Nach 2 - 3 1/2 Std. war der Ausgangswert des Pupillendurchmessers wieder erreicht. Die Mydriasis ließ sich durch mehrmaliges Tropfen nicht verstärken. Vorteile sind die kurze Wirkungsdauer sowie die subjektive und objektive Beschwerdefreiheit. Nachteile: die unvollständige Mydriasis.

Auch BÖHRINGER (4) fand bei seinen Untersuchungen, daß die Erweiterung nach 10 - 15 Min. einsetzt, nach 25 - 35 Min. ihr Maximum hat und nach 2 - 4 Std. wieder den Ausgangswert erreicht. Bei 50% der Untersuchten betrug die Mydriasis 7 mm und mehr.

Über Cocain, ein sympathikomimetisch wirkendes Mydriaticum, findet man in der Literatur folgende Angaben: Nach AMSLER (2) und LEYDHECKER (18) hemmt Cocain die Aminooxydase, also den oxydativen Abbau des Adrenalins. Dieses wird angereichert und die sympathischen Endorgane erregt. Die Mydriasis wird also durch einen Adrenalineffekt hervorgerufen.

Nach LEWIN (15) beginnt die Mydriasis nach Einträufelung eines Tropfens Cocain zwischen 8 und 20 Min. je nach Konzentration der Lösung. Die maximale Mydriasis wird zwischen 25 und 40 Min. erreicht. Nach 2 Std. beobachtet man schon eine wesentliche Abnahme und nach 12 Std. ist gelegentlich der Ausgangswert wieder erreicht.

RIZZO (25) unternahm seine Cocainversuche bei konstanten Lichtverhältnissen, im Dunkelzimmer mit Petroleumlampe. Die Ausgangswerte der Pupillendurchmesser lagen bei 4 - 7 mm Bei der verwendeten 2%igen Lösung beginnt die Erweiterung im allgemeinen nach 15 - 20 Min., selten schon nach 5 Min. und ausnahmsweise erst nach 35 Min. Die größte Erweiterung fand RIZZO gewöhnlich nach 30 Min. Seltener nach 40 Min. oder gar erst nach 1 Std. Die Erweiterung betrug meist 2 - 3 mm gegenüber dem Ausgangswert. Nach etwa 3 Std. erreichte die Pupille ihren Ausgangsdurchmesser, gelegentlich auch erst später. Wurde im Stadium der maximalen Mydriasis eine 1%ige Pilocapin-Lösung gegeben, so erfolgte eine rasche und merkliche Verengerung der Pupille, die schon nach 10 Min. sichtbar war und nach 1 Std. ihren Höhepunkt erreichte.

Von den parasympathikuslähmenden Pharmaka hat in letzter Zeit das Mydriatikum "Roche" wegen seiner kurzen Wirkungsdauer allgemein großes Interesse gefunden. Es ist ein synthetisches Präparat der Tropasäure und liegt in der offizinellen 0,5%igen Lösung als Tropasäure-N-aethyl-(γ-picolyl)-amid vor.

HOLLWICH und ULMER (12) benutzten zu ihren Untersuchungen einen Raum mit konstanter Beleuchtungsstärke. Nach Einträufelung eines Tropfens des Präparates setzt die Pupillenerweiterung nach 10 Min. meßbar ein. Sie beobachteten ihr Maximum in wenigen Fällen nach 30 Min., meist nach 40 Min. und bei einigen Patienten erst nach 60 - 80 Min. Die größte Pupillenweite betrug nach HOLLWICH im Mittel 6,9 mm und hielt 60 - 90 min. an. Nach etwa 6 Std. kehrte die Pupillenweite aufden Ausgangswert zurück. Es wurden keine Reizerscheinungen festgestellt. Die Untersuchungen mit der 0,3%iger Lösung zeigten eine schwächere Wirkung als die mit der 0,5%igen Lösung.

Weiterhin berichtet STAENGLEIN (31) über die Vorteile von Mydriaticum "Roche" gegenüber gebräuchlichen Mydriatika, bei welchen eine befriedigende Mydriasis erst nach längerer Latenzzeit erreicht wird und sich meist erst nach 24 Std. oder gar später zurückbildet.

STAENGLEIN gab einer Gruppe von Versuchspersonen 2 Tropfen im Abstand von 3 Min. und einer anderen Gruppe nur 1 Tropfen. Trotz der verschiedenen Dosierung war die Wirkung in beiden Gruppen praktisch gleich. Die Wirkung begann nach 5 Min. und

erreichte ihr Maximum nach bereits 10 Min.; gelegentlich erst nach 15 Min. Die maximale Mydriasis blieb 90 - 120 Min. erhalten, fiel bis zu 3 Std. langsam auf 7 mm ab und kehrte dann rasch zur Norm zurück. Nach 5 Std. betrug die Pupillenweite in der Regel nur noch 2 - 4,5 mm. Nach etwa 6 - 8 Std. bestand zwischen dem behandelten und unbehandelten Auge keine Differenz mehr. Bei über 90% aller Untersuchten betrug die maximale Pupillenweite 8 - 9 mm und war auch durch sehr starke Lichtquellen nicht zu vermindern. Die lokale Verträglichkeit war sehr gut; kein Brennen, kein Jucken, keine allergischen Raktionen. STAENGLEIN findet auch, daß im Vergleich zu Homatropin bei Mydriaticum "Roche" die Mydriasis früher erreicht wird und auch schneller wieder abklingt, und zwar: 15 Min. statt 28 - 32 Min. und 7 Std. statt 24 - 30 Std.

Tabelle mit Durchschnittswerten nach STAENGLEIN:

	Wirkungseintritt	Zeit bis z. max.Mydrias.	Dauer der Mydriasis
Mydriaticum "Roche"	nach 3 - 5 Min.	13 Min.	7 Std.
Mydrial	" 7 Min.	30 Min.	27 Std.
Homatropin	" 8 Min.	35 Min.	30 Std.
Scopolamin	" 10 Min.	45 Min.	4 Tage
Atropin	" 16 Min.	40 Min.	8 Tage

VILMAR und BUCHMANN (35) berichteten, daß Mydriaticum "Roche" neben der anticholinergischen Wirkung auch noch eine direkt am Muskel angreifende papaverinartige spasmolytische Wirkung besitzt. Es werden Mydriaticum "Roche" und Mydrial verglichen.

Bei beiden Pharmaka ist erst nach 30 - 40 Min. eine maximale Mydriasis erreicht. Sie beträgt bei Mydriaticum "Roche" im Mittel 5,5 mm, bei Mydrial 8,0 mm und klingt nach 150 Min. bei letzterem, nach 50 Min. bei ersterem wieder ab.

HECTOR (11) fand, daß die mydriatischen Effekte stärker sind als bei Homatropin. Nach 10 - 15 Min. bestehen gute Spiegelmöglichkeiten. Die Rückkehr zur Ausgangsweite erfolgt in 8 - 9 Std. nach der Instillation. Bei anderen Mydriatika beträgt diese Zeit meist über 24 Std. Die Wirkung von Mydriaticum "Roche" wird nicht beeinflußt, wenn vorher andere Mydriatika gegeben wurden.

Die Hauptanwendung findet Mydriaticum "Roche" bei der diagnostischen Pupillenerweiterung. Es wirkt in jedem Alter, jedoch nach 60 Jahren weniger schnell. Fünf Minuten nach der Instillation von 2 Tropfen beginnt die Erweiterung, nach weiteren 5 Min. hat die Pupille eine Weite von etwa 5 - 6 mm. Als letztes parasympathikolytisch wirkendes Mydriaticum sei Homatropin genannt.

Homatropin ist ein Oxyltoluyltropein und wird aus dem Atropinsalz der Mandelsäure gewonnen. Die Wirkung gleicht der des Atropins; letzteres wirkt nur länger und der mydriatische Effekt setzt später ein. Die durchschnittliche Pupillenweite ist etwa gleich. Der Beginn des mydriatischen Effektes nach Instillation einer 1%igen Lösung liegt nach LEWIN und GUILLERY (16) durchschnittlich bei 4,5 Min. Das Maximum der Erweiterung ist nach etwa 40 Min. erreicht und beträgt rund

mm. Diese maximale Mydriasis hält zwischen 3 und 4 Std. .. Nach etwa 25 Std. ist der Normalzustand wie der erreicht. IVER (23), SCHÄFER (27) und RISLEY (24) stellten fest, daß eine maximale Mydriasis mit Homatropin in 30 Min. erreicht ist und 24 - 28 Std. anhält. Nach MARRON (21) beginnt die Erweiterung nach 10 - 12 Min., hat ihr Maximum bei 30 Min. und hält 90 Min. etwa an. Es wird eine maximale Weite von 8,0 mm erreicht.

Nach BERTHEAU (3), JACKSON (14), SCHELL (28) sowie TWEEDY (34) tritt bei Homatropin eine maximale Mydriasis im Zeitraum zwischen 7 und 30 Min. ein. Die Rückkehr zum Ausgangswert erfolgt zwischen 6 und 96 Std.

WOLF (37) fand für Homatropin bei einem Ausgangsdurchmesser von 3,4 mm im Mittel nach 40 Min. das Maximum der Mydriasis, welches 6 Std. lang anhielt. Der maximale Pupillendurchmesser betrug 5,9 mm im Mittel. Nach etwa 30 Std. war annähernd der Ausgangsdurchmesser wieder erreicht.

FELDMANN (8) beobachtete, daß die 1%ige Homatropinlösung die schwächste ist, die gerade noch eine maximale Mydriasis erzeugt. Praktisch alle Versuchspersonen, denen diese Lösung instilliert wurde, bekamen eine maximale Mydriasis, d.h. 7 mm Pupillendurchmesser und mehr. Die Zeitspanne, die vom Eintropfen bis zur vollen Mydriasis verging, lag zwischen 15 und 105 Min. Bis die Pupillendurchmesser wieder gleich waren, vergingen zwischen 11 und 48 Std.
Gibt man auf der Höhe der Mydriasis eine 1%ige Pilocarpin-Lösung (FELDMANN), so hat dies keinen sofortigen Erfolg

auf die Pupillenweite, aber die Rückkehrdauer bis zum Ausgangswert wird verkürzt und beträgt nur etwa 11 - 12 Std.

BRAND (5) fand für 1%iges Homatropin einen Mydriasisbeginn nach 9 Min., ein Maximum nach 50 Min., eine Dauer von 3 - 4 Std. und eine Rückbildung zur Norm nach 26 - 30 Std.

Miotika.

Von den Miotika wurden Pilocarpin und Eserin untersucht. Pilocarpin ist das Alkaloid von Pilocarpus jaborandi und microphyllus. Das Hauptanwendungsgebiet von Pilocarpin liegt in der Glaukombehandlung; man benützt es weiterhin zur Pupillenverengerung nach diagnostischer Pupillenerweiterung. Es greift im Gegensatz zu Eserin direkt am cholinergisch innervierten Erfolgsorgan, also an der Muskelzelle selbst an. Nach AMBACHE (1) soll es aber auch auf die Ganglienzellen wirken. Pilocarpin ist das wichtigste und am meisten gebrauchte Miotikum. Gebräuchlich sind 1% -, 2%- und 3%ige Lösungen. Wird eine 2%ige Lösung in den Bindehautsack eingebracht, so beginnt die Miosis nach etwa 10 Min. Die Dauer der völligen Rückbildung beträgt im Mittel 24 Std. Nach Abklingen der Miosis scheint der M. sphinkter pupillae leicht paretisch zu sein; die Pupille ist weiter und reagiert schlechter auf die normalen Reize als gewöhnlich.

FANTA (7) verwendete für seine Untersuchungen an durchschnittlich 15 Personen 1/4%-, 1/2%- und 2%ige Pilocarpin-Lösungen. Die Miosis begann bei allen drei Konzentrationen etwa nach 10 Min. (8 - 15 Min.), und die maximale Miosis war nach etwa 30 Min. erreicht. Die Dauer der Miosis war jedoch bei allen drei Konzentrationen verschieden. Bei 1/4%iger Lösung hielt die Miosis 2 Std. an; bei 1/2%iger Lösung war nach etwa 5 Std. der Ausgangswert wieder erreicht. Bei der 2%igen Lösung war sogar nach 24 Std. noch eine deutliche Miosis zu erkennen.

DUNPHY (6) bekam bei seinen Versuchspersonen - die Anzahl ist nicht angegeben - durch 1%- und 2%iges Pilocarpin eine prompte und ergiebige Miosis, die etwa 24 Std. anhielt.

LOEWENSTEIN und LOEWENFELD (20) zeigten, daß die Ansprechbarkeit auf Pilocarpin individuell verschieden ist, und daß alle Faktoren, die normalerweise die Reaktion bestimmen, veränderlich sind. Mit 1%igem Pilocarpin lag der Miosisbeginn zwischen 6 und 10 Min. Die maximale Miosis war zwischen 15 und 35 Min. erreicht und hielt bis zu 2 St. an. Der Ausgangswert wurde zwischen 4 und 24 Std. wieder erreicht.

THIEL (33) ging bei seinen Untersuchungen an Glaukompatienten von einem Pupillendurchmesser von 6 mm aus. (Einen Grund für diese mittlere Mydriasis als Ausgangswert ist aus der Literaturstelle nicht ersichtlich). Nach 10 Min. war die Pupille auf Pilocarpin um 1 mm verengt und nach 30 Min. betrug der Durchmesser 3,0 mm, womit das Minimum erreicht war. Nach etwa 12 Std. zeigte die Pupille wieder den Ausgangsdurchmesser von 6 mm.

LIEB (19) gab 20 Versuchspersonen je 1 Tropfen 2%iges Pilocarpin in je 1 Auge. Der Ausgangsdurchmesser betrug im Mittel 2,75 mm. (Eine Erklärung für diese enge Ausgangslage wird in der Arbeit nicht gegeben). Die Miosis begann nach etw 10 Min., erreichte nach 30 Min. ihr Maximum von 1,5 mm, welches etwa 60 Min. anhielt, um während 12 Std. wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

Eserin: Eine Miosis auf ganz andere Weise wird durch Eserin (Physostigmin) erreicht. Es blockiert die im Organismus vorkommende Cholinesterase - ein acetylcholinspaltendes Ferment - und führt so zur mittelbaren Anreicherung von Acetylcholin (2).

Die Cholinesterase wird reversibel gehemmt, im Gegensatz zu anderen Miotica wie Mintacol, Tosmilen und DFP-Öl, die sie irreversibel zerstören. Der Angriffspunkt liegt nicht wie bei Pilocarpin am Erfolgsorgan selbst, sondern am Nerv. Bei Übertragung eines Nervenimpulses von der präganglionären Faser eines parasympathisch-motorischen Nerven auf die postganglionäre Faser seiner Ganglienzelle wird nach den bekannten physiologischen Gesetzen an den Nervenendigungen die Überträgersubstanz Acetylcholin frei. Dieses wird durch das Enzym Cholinesterase - bei den postganglionärsympathischen Fasern durch Aminooxydase - mit Abklingen der Erregung wieder inaktiviert. Cholinesterasehemmer können also nur wirken, wenn Acetylcholin gebildet wird, und wenn parasympathische Nervenimpulse das Auge erreichen. Durch Ausschalten des Ganglion ciliare entsteht Mydriasis, die auch durch Cholinesterasehemmer nicht beseitigt werden kann. Pilocarpin dagegen bleibt wirksam.

Eserin ist ein Alkaloid, dessen Lösung sich bei Licht, unter Bildung von Rubresin rot färbt und zersetzt. Darüber, ob dies die Wirksamkeit beeinträchtigt, gehen die Meinungen auseinander. Die schlecht löslichen Rubresinkristalle können jedoch die Bindehaut mechanisch reizen.

Das gleichzeitig gebildete Methylamin kann ebenfalls zur Entzündung führen. Zur Stabilisierung soll man die Lösung vor Licht und Alkali schützen (17).

Ein Tropfen einer 1/2%igen Eserin-Lösung - üblich ist die 1/4%ige Lösung - führt häufig zu leichten Zuckungen des M. orbicularis oculi. Nach 10 - 15 Min., mit dem Beginn der Miosis treten oft Ciliarspasmen auf. Die Wirkung klingt innerhalb von 24 - 36 Std. langsam ab.

HORRENS (13) bezweifelt, daß die Wirkung von Eserin auf der Zerstörung der Cholinesterase und Ansammlung von Acetylcholin beruht, nach Hemmung des nervösen Einflusses durch Blockade des Parasympathicus verschwindet die miotische Wirkung des Eserins. WERKERS (36) dagegen sagt, daß dies gerade die Wirkung des Eserins auf die Cholinesterase beweise, denn bei Blockade des Oculomotorius kann kein Acetylcholin mehr gebildet werden, also kann die Cholinesterase auch nicht wirken.

Dunphy (6) berichtet von Eserin, daß nach langem Gebrauch eine follikuläre Conjunctivitis auftrete und ein Ciliarspasmus.

Durch Erhöhung der Konzentration ist nach THIEL (33) kaum eine Steigerung des Effektes zu erzielen. 2%iges Eserin verengt die Pupille kaum stärker als 1/2%iges.

Bei Gabe von 1/2%iger Lösung und einem Pupillenausgangsdurchmesser von 2,0 mm (keine Erklärung für den niedrigen Ausgangswert), ist nach 1 Std. die maximale Miosis von 1,0 mm erreicht. Innerhalb der nächsten 3 Std. erweitert sich die Pupille wieder auf 1,5 mm, um nach 7 Std. wieder

den Ausgangswert von 2,0 mm zu erreichen.
Das 2%ige Eserin hat sein Maximum nach 90 Min. mit einer Weite von 0,75 mm. Nach 10 Std. ist die Ausgangsweite wieder erreicht.
Für die Eserinmiosis ist die Verweildauer des Medikaments im Gewebe verantwortlich, also die Zeit, in der die Cholinesterase genügend gehemmt ist. Das ständig neugebildete Acetylcholin bleibt ungespalten und kontrahiert so den M. sphinkter iridis.

SCHUMACHER (30) machte seine Untersuchungen mit 2%igem Eserin an 30 Kaninchen. Der Ausgangsdurchmesser der Pupille betrug 4,0 mm; nach 45 Min. war mit 1,5 mm das Maximum erreicht, welches etwa 15 Min. anhielt. Der Abfall auf 4,0 mm erfolgte innerhalb 6 - 8 Std.

LIEB (19) fand, daß bei 1%igem Eserin bei einem Pupillenausgangsdurchmesser von 2,0 mm (eine Erklärung für die Miosis war in der Literatur nicht zu finden) nach 10 Min. die miotische Wirkung einsetzt. Nach 45 Min. ist das Maximum von 1,0 mm erreicht; nach etwa 8 Std. hat die Pupille wieder ihre Ausgangsweite von 2,0 mm.

2. Teil Versuchsanordnung:

Die am Anfang aufgezählten Pharmaka wurden an 341 augengesunden Versuchspersonen im Alter von 1o - 55 Jahren in ihrer Wirkung auf das menschliche Auge untersucht. Zur Verfügung standen wässrige Lösungen verschiedener Konzentrationen. Die Untersuchungen wurden teilweise an Studenten, teilweise an Patienten eines internistischen Kreiskrankenhauses vorgenommen. Geschlecht und Irisfarbe der Versuchspersonen wurden nicht besonders berücksichtigt. Patienten, die unter einer vegetativ wirksamen Droge standen, wurden nicht herangezogen. Die Untersuchungen wurden meist an der liegenden Versuchsperson und bei normalem Tageslicht vorgenommen. Hierbei war es nicht möglich, die äußeren Versuchsbedingungen für jede Versuchsperson gleich zu gestalten. Es wurde vielmehr erstrebt, den gewohnten Lebensablauf möglichst wenig zu stören, zumal sich die Untersuchungen über einen längeren Zeitraum erstreckten. Um aber bei der einzelnen Versuchsperson die Gesamtheit der vegetativen und sonstigen Einflüsse auf das Pupillenspiel konstant zu halten, wurde bei den einzelnen Ablesungen die Beleuchtung so gewählt, daß die pharmakologisch unbeeinflußte Pupille stets die gleiche Weite aufwies wie zu Beginn des Versuchs. Die Lösungen wurden mittels Patentflaschenpipette oder mit Pipetten derselben Größe in den unteren Bindehautsack eingeträufelt. Soweit keine besonderen Angaben vorliegen, wurde jeweils 1 Tropfen der betreffenden Lösung gegeben, Wurde eine Versuchsperson mehrere Male herangezogen, so mußte

die Wirkung des vorhergehenden Mittels vollständig abgeklungen sein. Untersucht wurden Miotica und Mydriatica vom Zeitpunkt des Einträufelns bis zum Abklingen der Wirkung. Bis zur maximalen Mydriasis wurde der Pupillendurchmesser im Abstand von 5 Min. gemessen. Nur bei 1 Tropfen Mydriaticum "Roche" wurde jede Minute gemessen. Der Abfall der Wirkung wurde stündlich verfolgt; war der Unterschied in dieser Zeiteinheit sehr gering, so wurden auch Stunden übersprungen. Die Untersuchungen wurden alle mit je 1 Tropfen vorgenommen; lediglich bei Mydriaticum "Roche" wurden einer Reihe von Patienten 2 Tropfen im Abstand von 2 Min. gegeben. Einer weiteren Gruppe von Versuchspersonen wurde je 1 Tropfen einer aus den Stammlösungen hergestellten Mischung aus gleichen Teilen Mydriaticum "Roche" und Veritol eingeträufelt. Es sollte festgestellt werden, ob die Wirkung der Mischung stärker oder schwächer ist als jedes der Mydriatica alleine.

Bei einer 3. Gruppe von Patienten wurden Mydriatica und Miotica gegeben. Jeweils im Bereiche der maximalen Wirkung des einen Mittels wurde das entgegengesetzte gegeben und zwar jeweils 1 Tropfen der Stammlösung. Es sollte festgestellt werden, inwieweit sich die Pharmaka gegenseitig beeinflussen bzw. hemmen.

Schließlich wurde noch eine Verdünnungsreihe mit Mydriaticum "Roche" hergestellt. Sie wurde nach dem Prinzip einer geometrischen Reihe zusammengestellt, also 1/4%, 1/8%, 1/16% usw. bis 1/128%. Die offizinelle 1/2%ige Stammlösung wurde

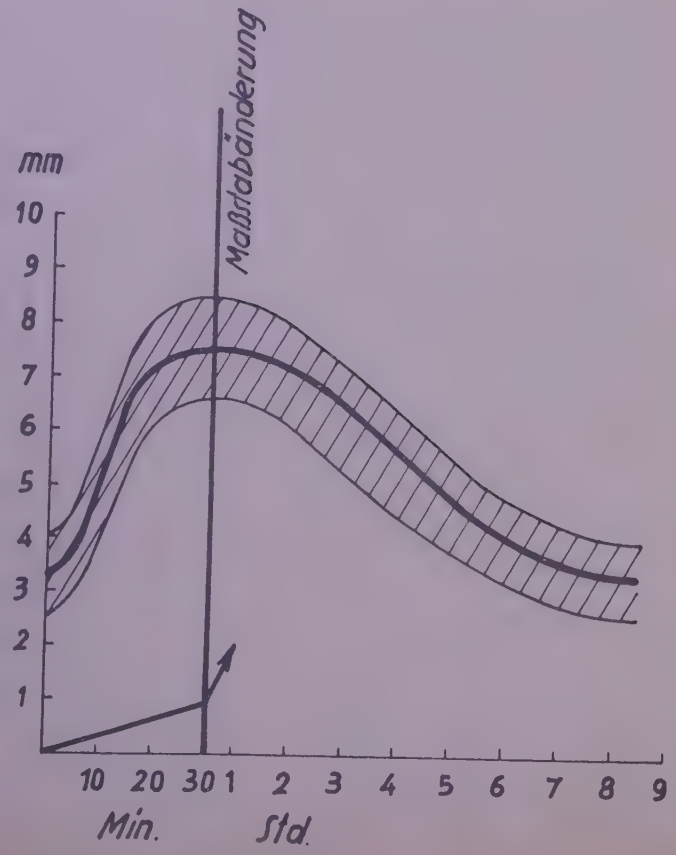
als Augsgangslösung genommen.

Die Pupillengröße wurde mit dem Vergleichspupillometer nach HAAB gemessen. Bei einiger Übung gelingt es, Größenunterschiede bis zu 0,25 mm ziemlich genau zu schätzen.

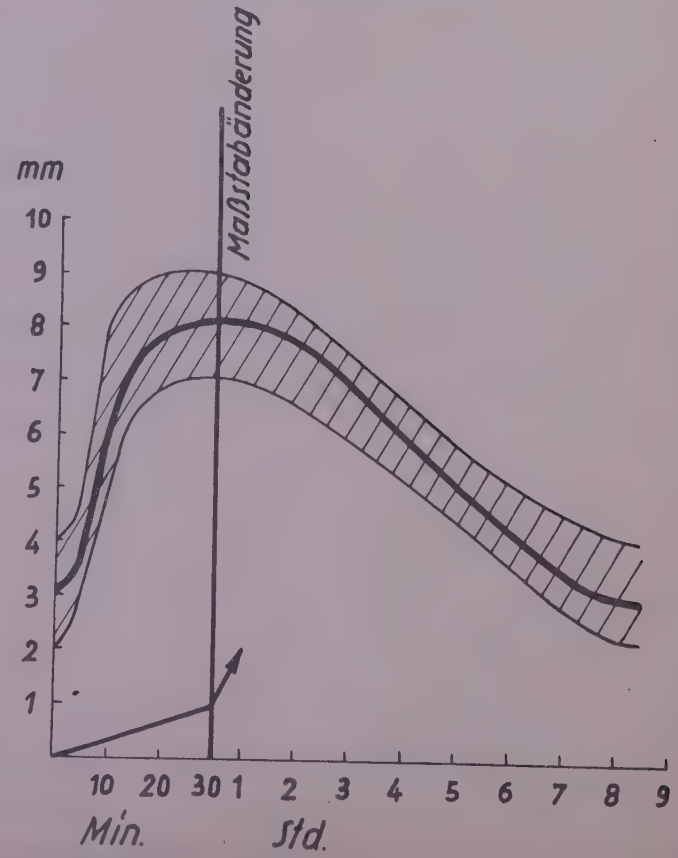
Eigene Ergebnisse:

Die Untersuchungen über die Wirkung der Pharmaka, sowie deren gegenseitige Beeinflussung wurden in 35 Kurven graphisch dargestellt.
Die mittleren, stärker ausgezogenen Kurven geben die Mittelwerte an. Die beiden äusseren Kurven sind Extremwerte.
Da der Wirkungsanstieg um ein Vielfaches schneller erfolgt als das Abklingen der Wirkung, wird in der Zeitabszisse (meist auf dem Höhepunkt der Wirkung) eine Maßstabänderung vorgenommen. Diese Maßstabänderung wird durch eine in konstanter Geschwindigkeit ansteigende Linie anschaulich gemacht.
Dabei entspricht durchgehend gleiches Fortschreiten in der Ordinate gleichen Zeitabständen.
In Abb. 33 wurde noch die Geschwindigkeit der Pupillenerweiterung im Bereich des linearen Anstiegs der Kurven bei der Verdünnungsreihe von Mydraticum "Roche" dargestellt.
Abb. 34 zeigt die Geschwindigkeit der Pupillenverengerung im Bereich des linearen Abfalls der gleichen Kurven.
Abb. 35 zeigt die Erweiterungsgeschwindigkeit im linearen Bereich der übrigen untersuchten Pharmaka.

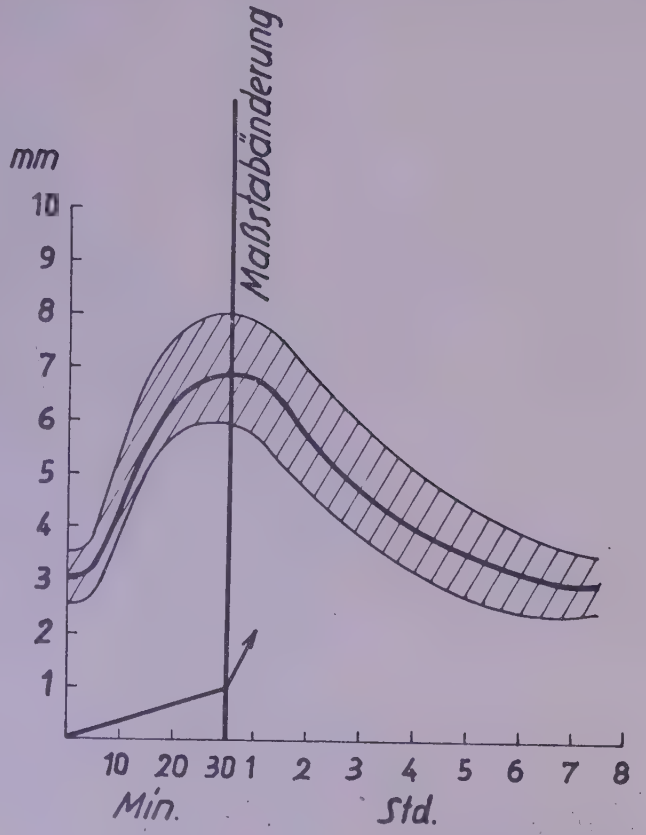
Nr. 1 Mydriaticum „Roche" 1/2 %



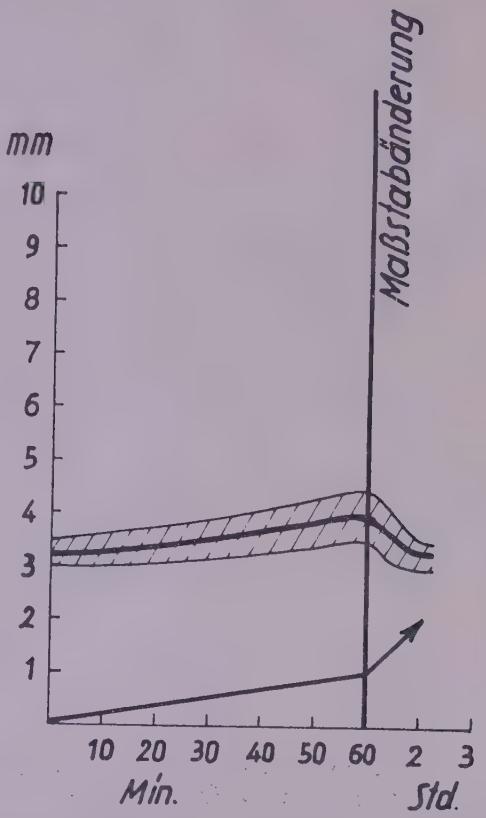
Nr. 2 2 Tropfen Mydriaticum „Roche" 1/2 %
im Abstand von 2 Min.



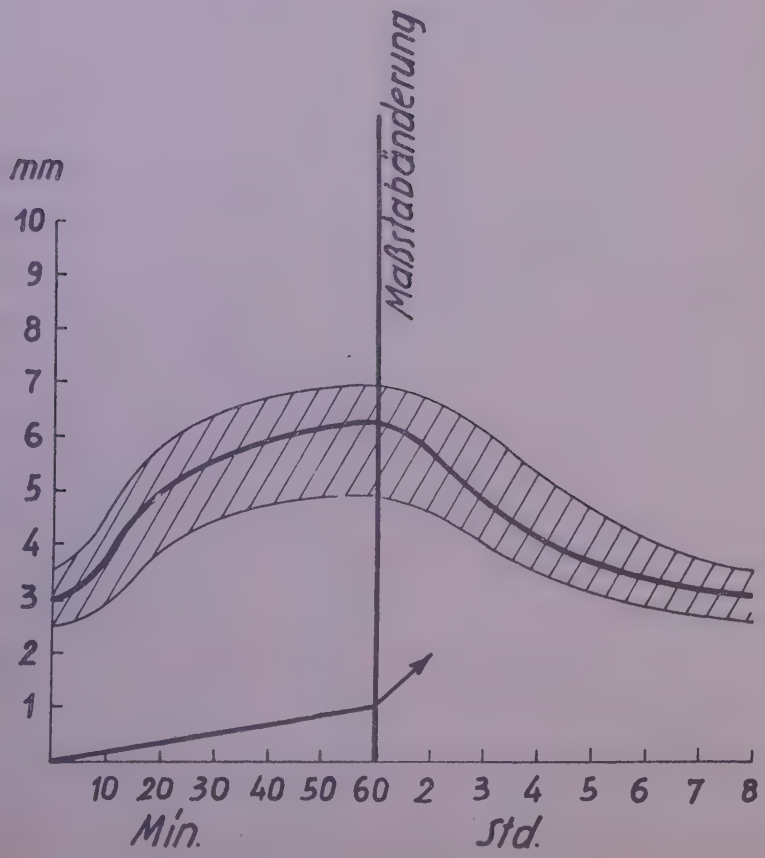
Nr. 3 Mydriaticum „Roche" 1/4 %



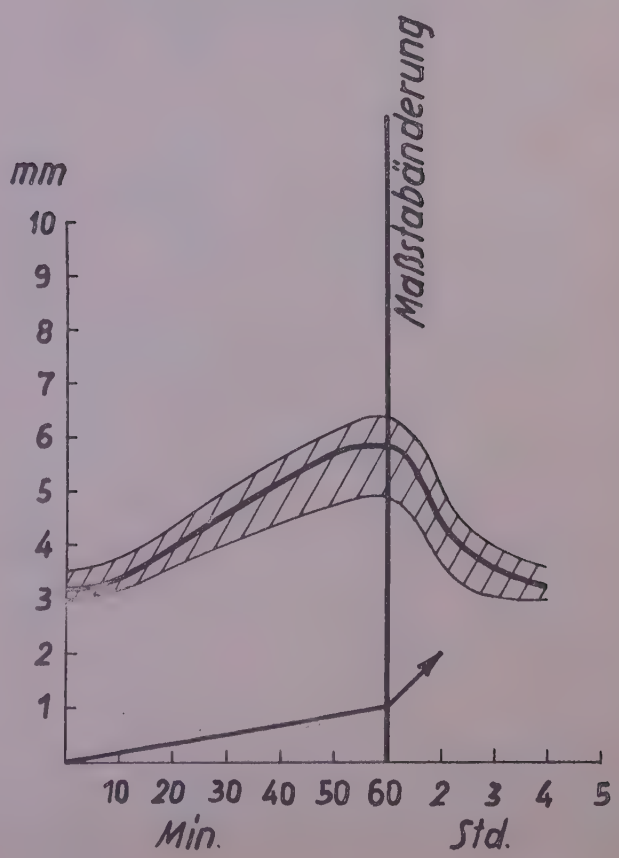
Nr. 4 Mydriaticum „Roche" 1/128 %



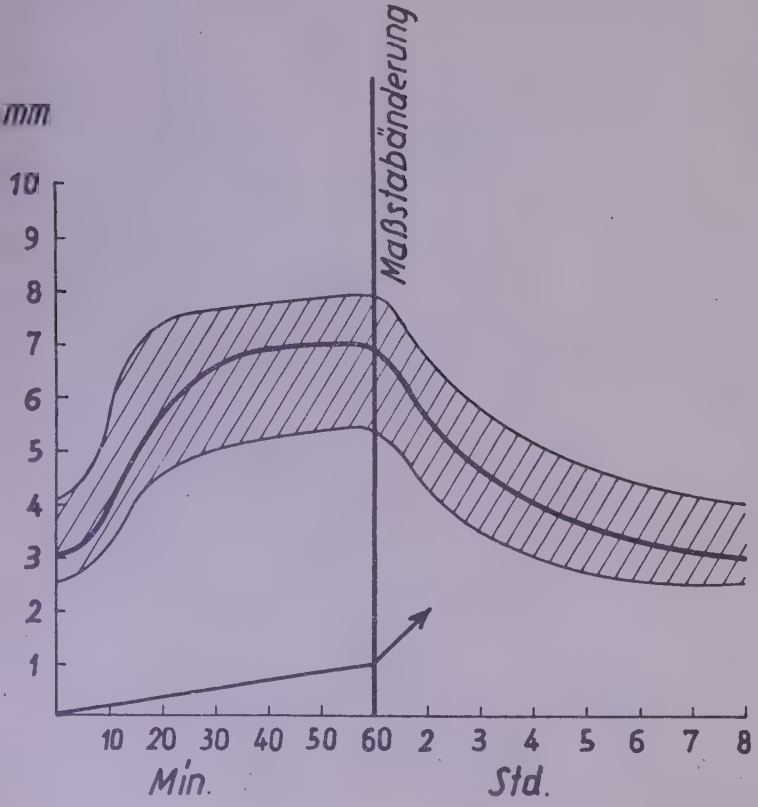
Nr. 5 Mydriaticum „Roche" 1/16 %



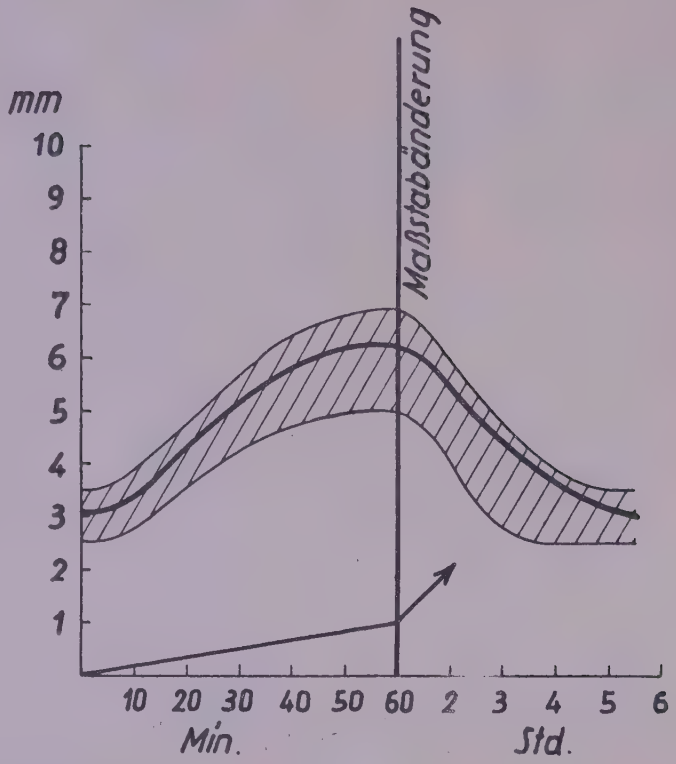
Nr. 6 Mydriaticum „Roche" 1/64 %



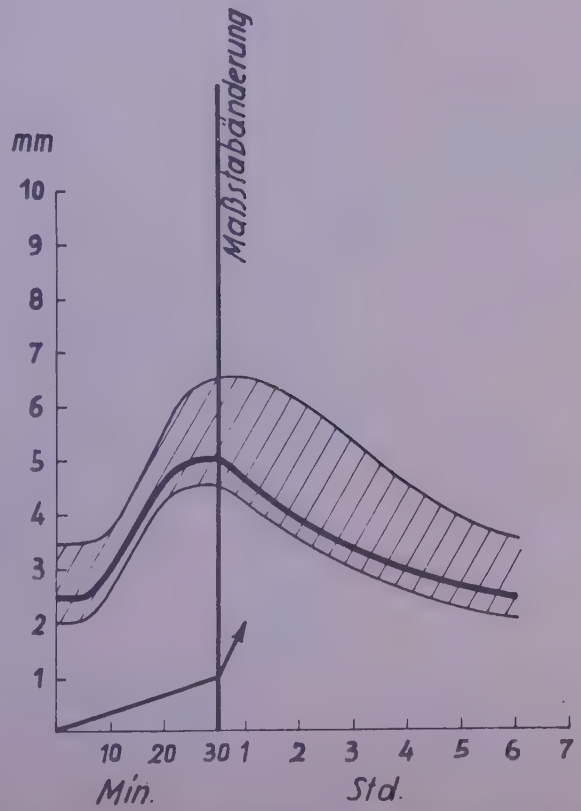
Nr 7 Mydriaticum „Roche" 1/8 %



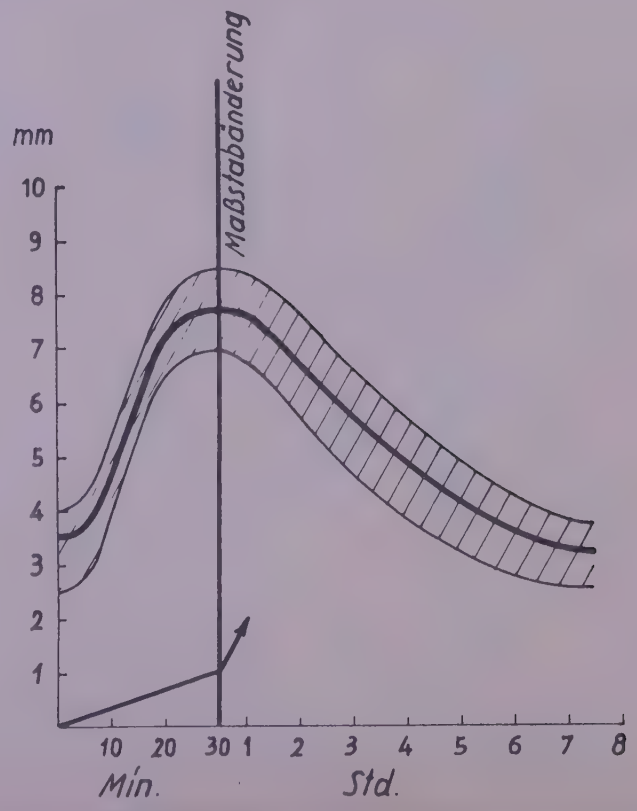
Nr. 8 Mydriaticum „Roche" 1/3 %

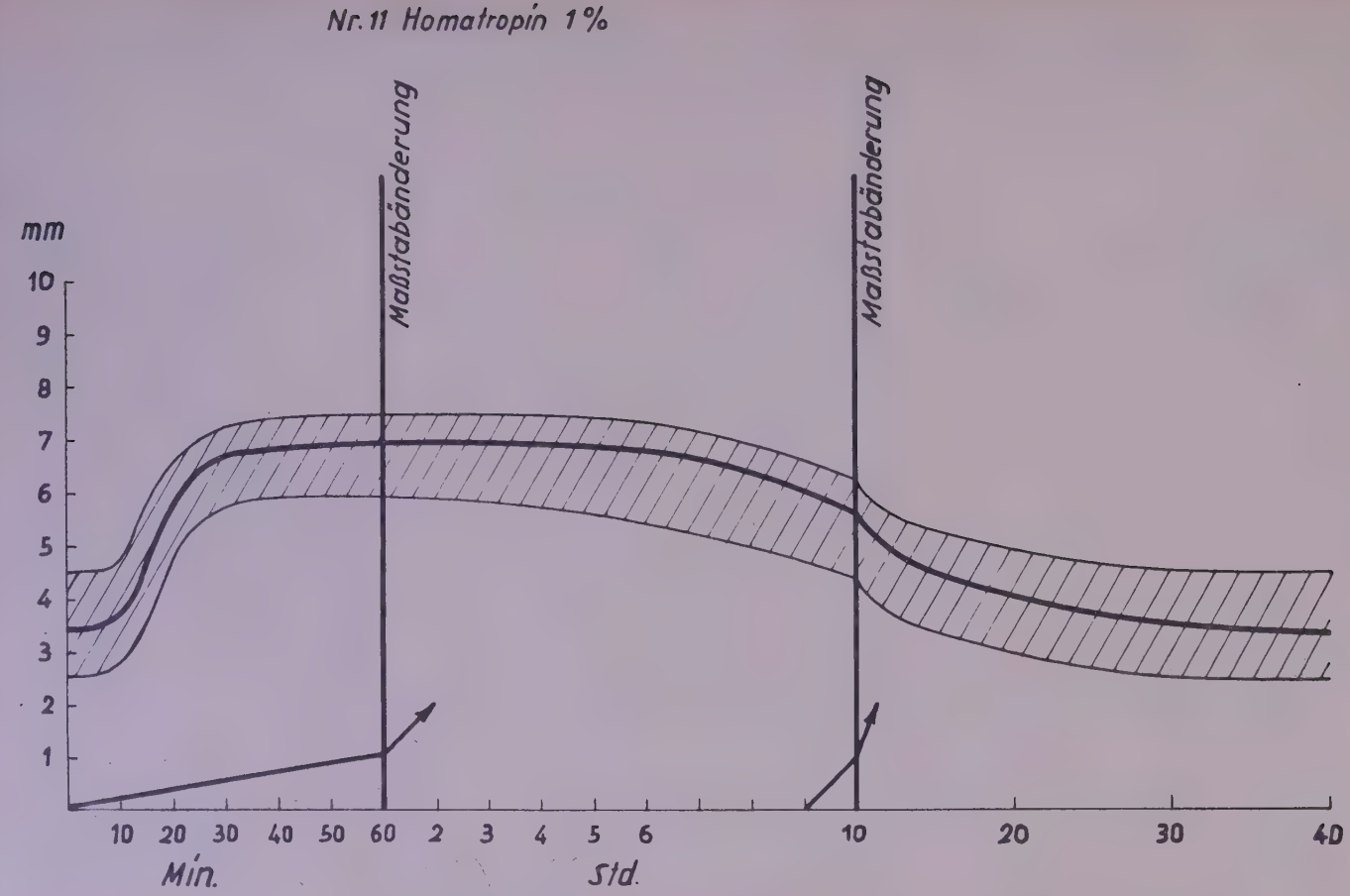


Nr. 9 Veritol 5 %

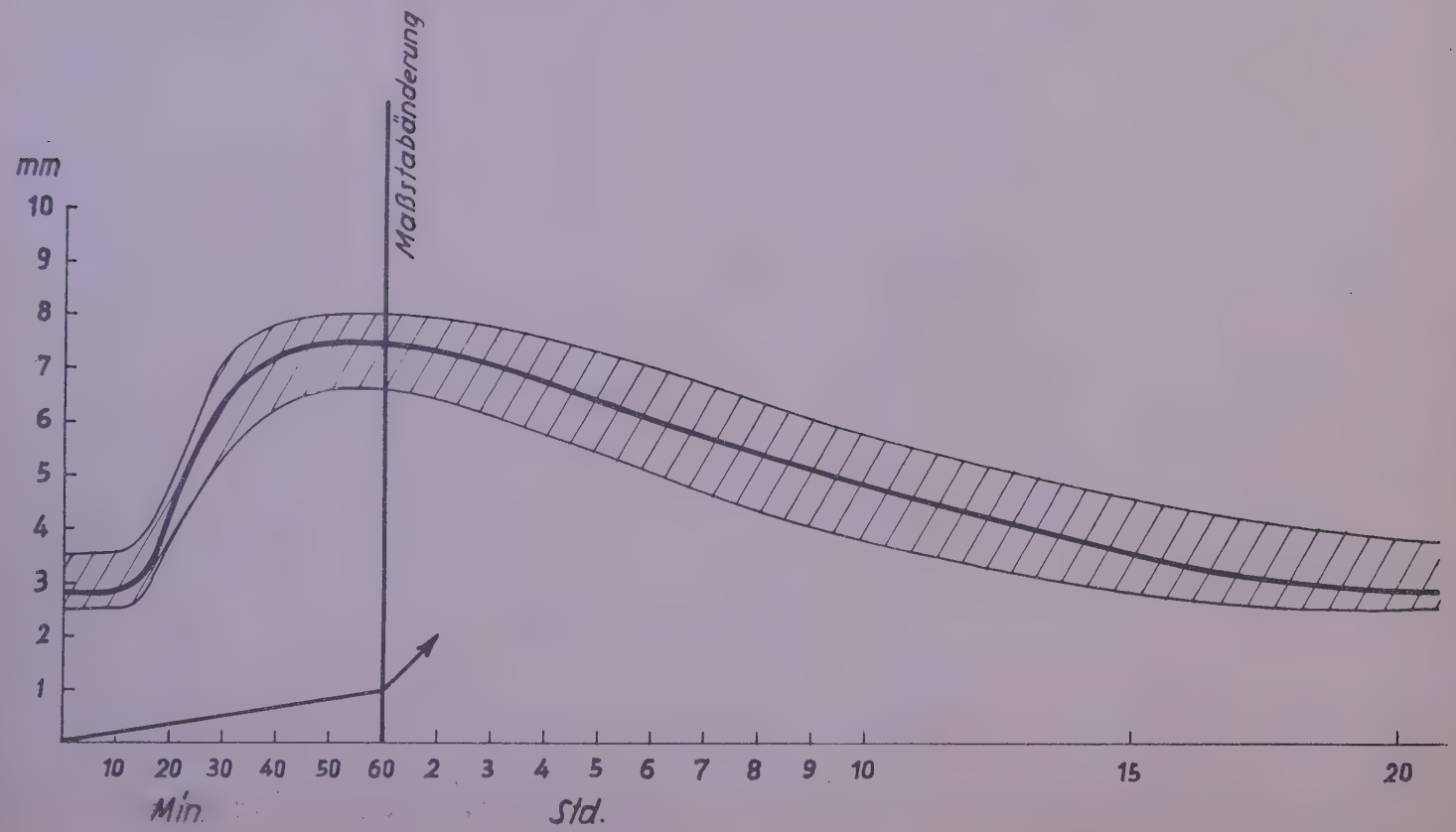


Nr. 10 Veritol 5 % und Mydriaticum „Roche" 0,5 % zu gleichen Teilen

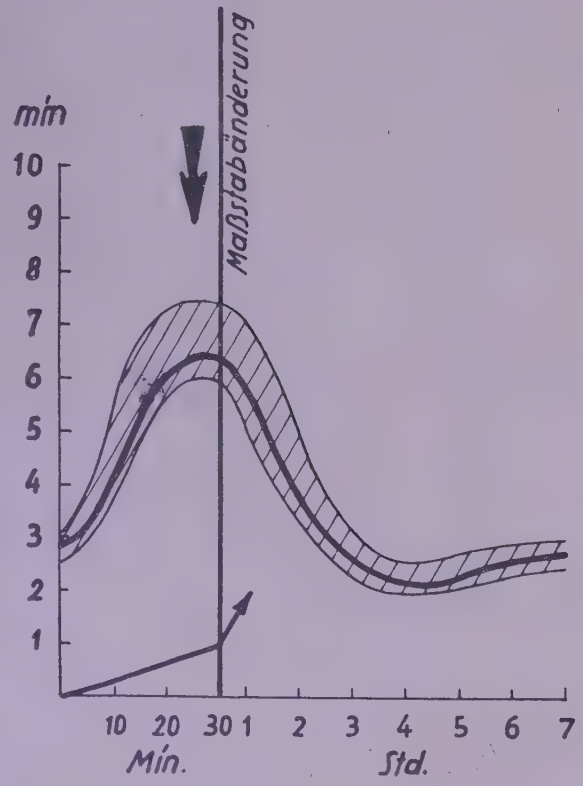



Nr. 11 Homatropin 1%
Maßstabänderung
Maßstabänderung
mm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
10 20 30 40 50 60 2 3 4 5 6 10 20 30 40
Min.
Std.

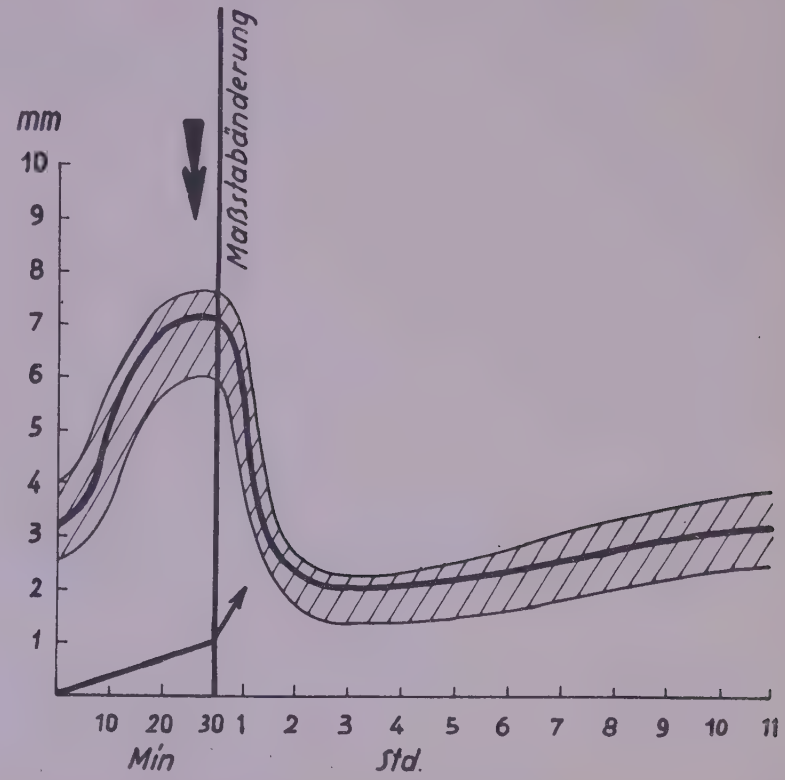
Nr. 12 Mydrial



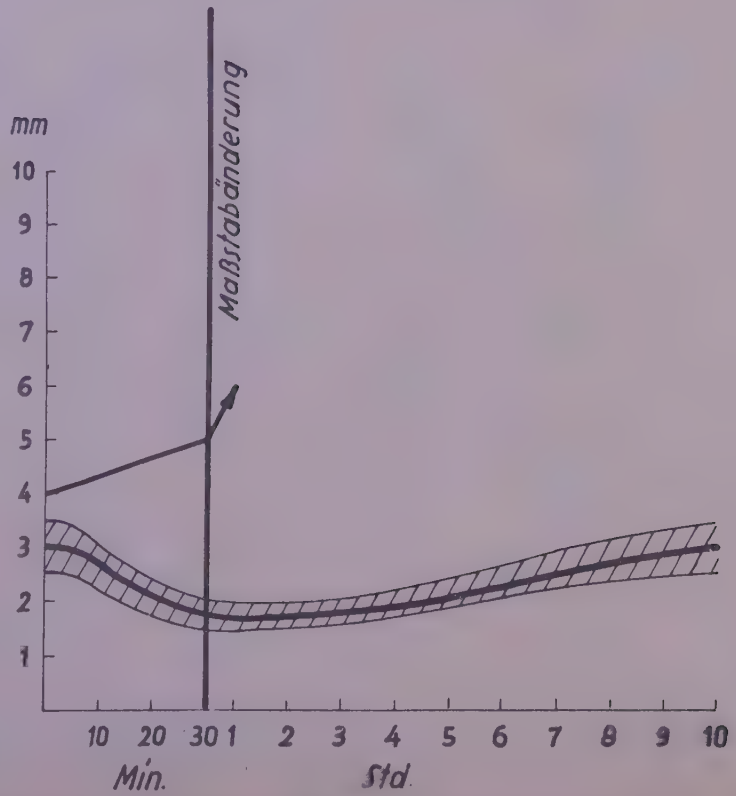
Nr. 13 Abklingen der Mydriaticum „Roche"–
Mydriasis auf Pilocarpin 3%



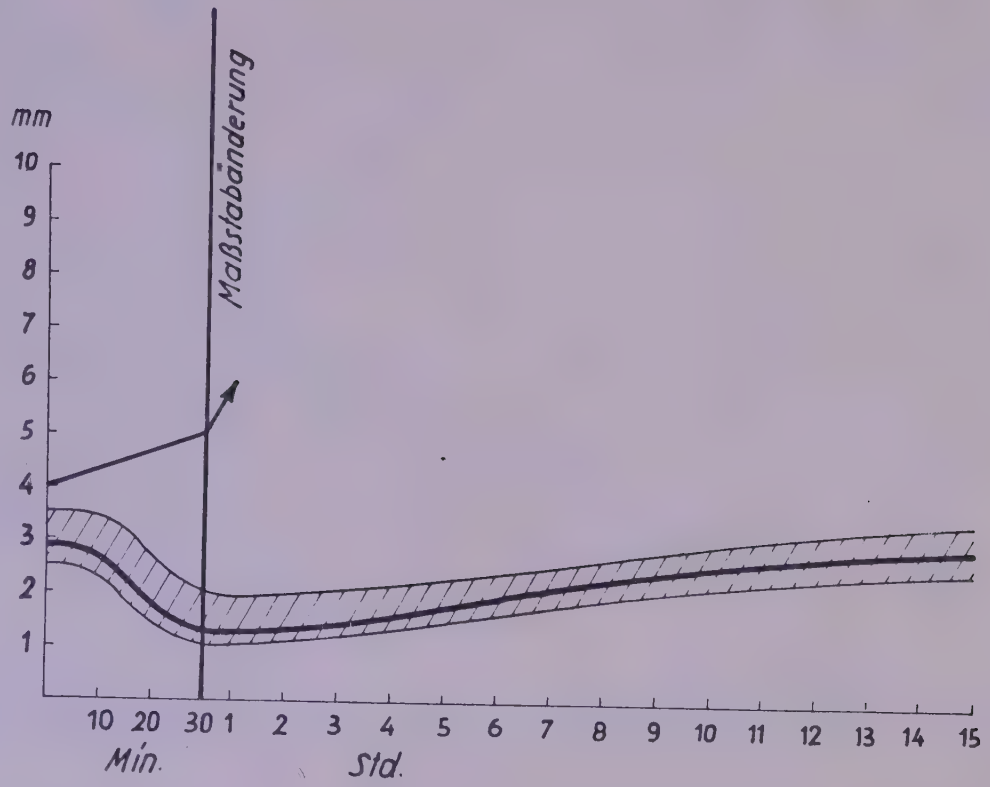
Nr. 14 Abklingen der Mydriaticum „Roche"–
Mydriasis auf Eserin 1/4%



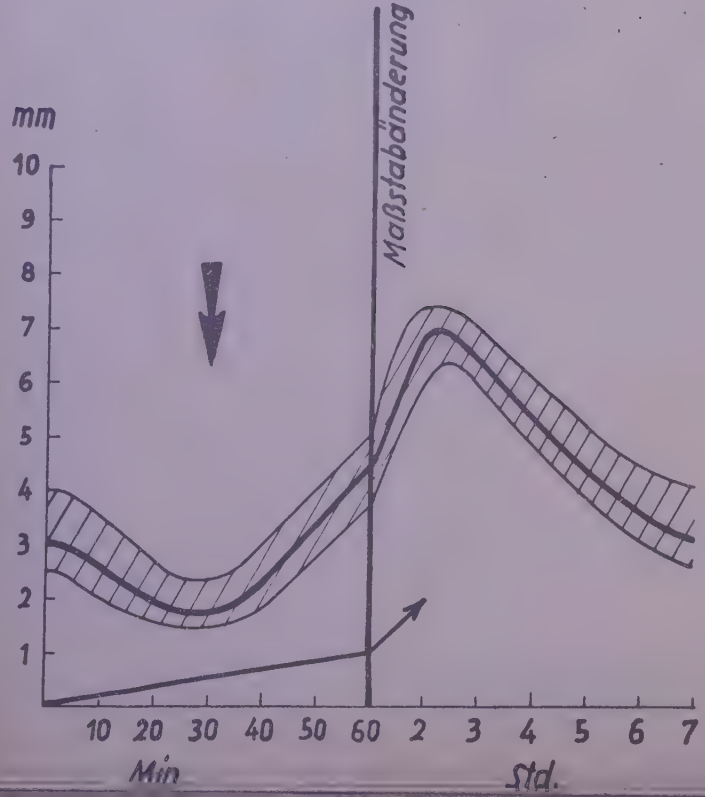
Nr. 15 Pilocarpin 3 %



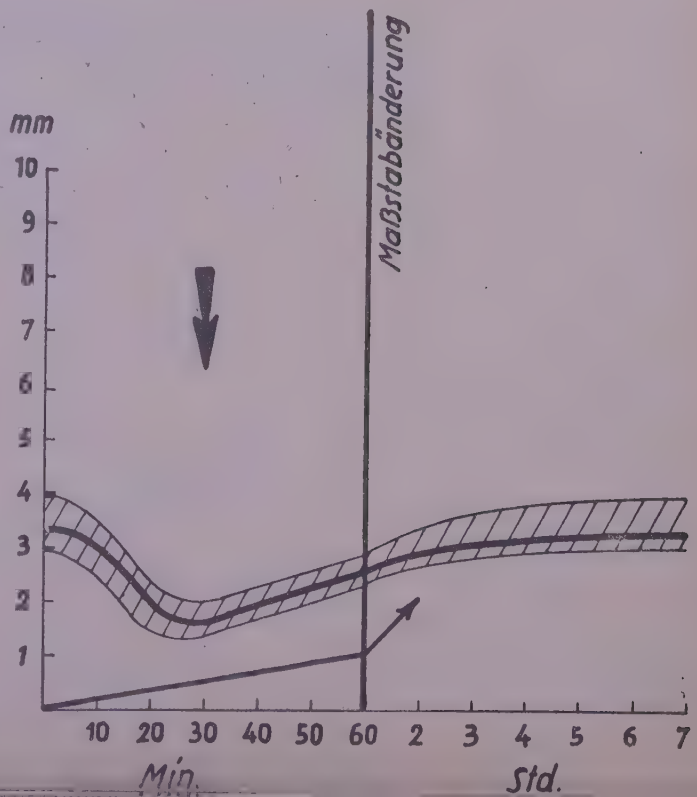
Nr. 16 Eserin 1/4 %



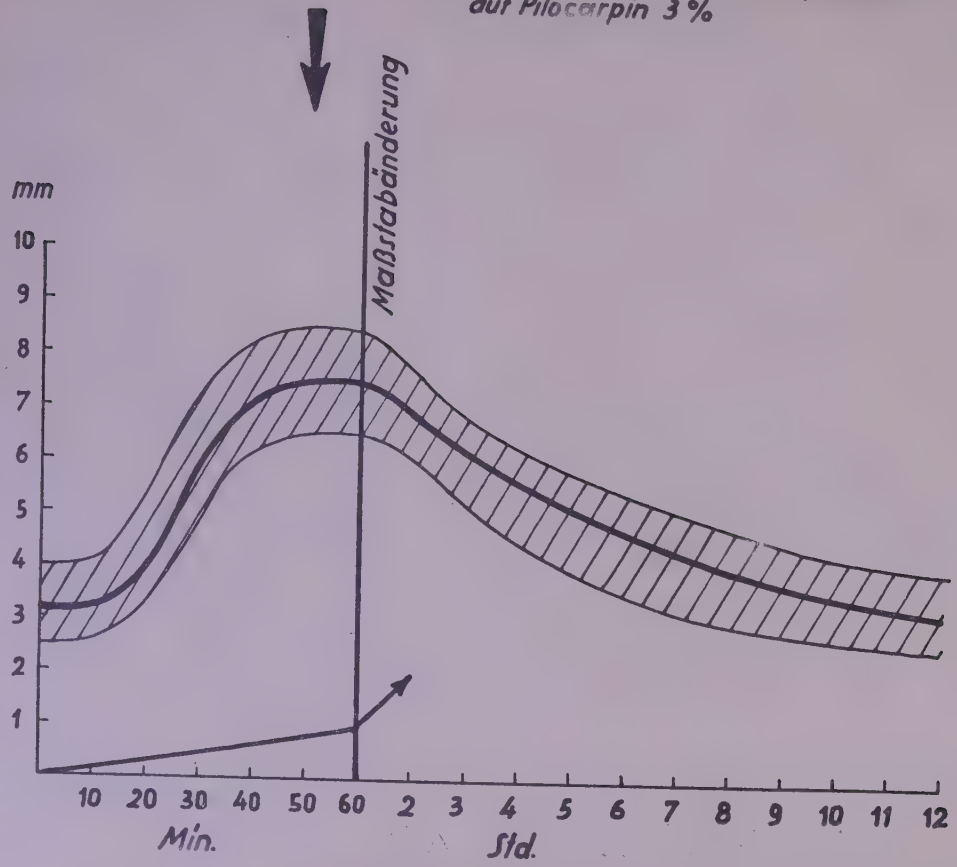
Nr. 17 Abklingen der Pilocarpin (3%) - Miosis auf Mydriaticum „Roche"



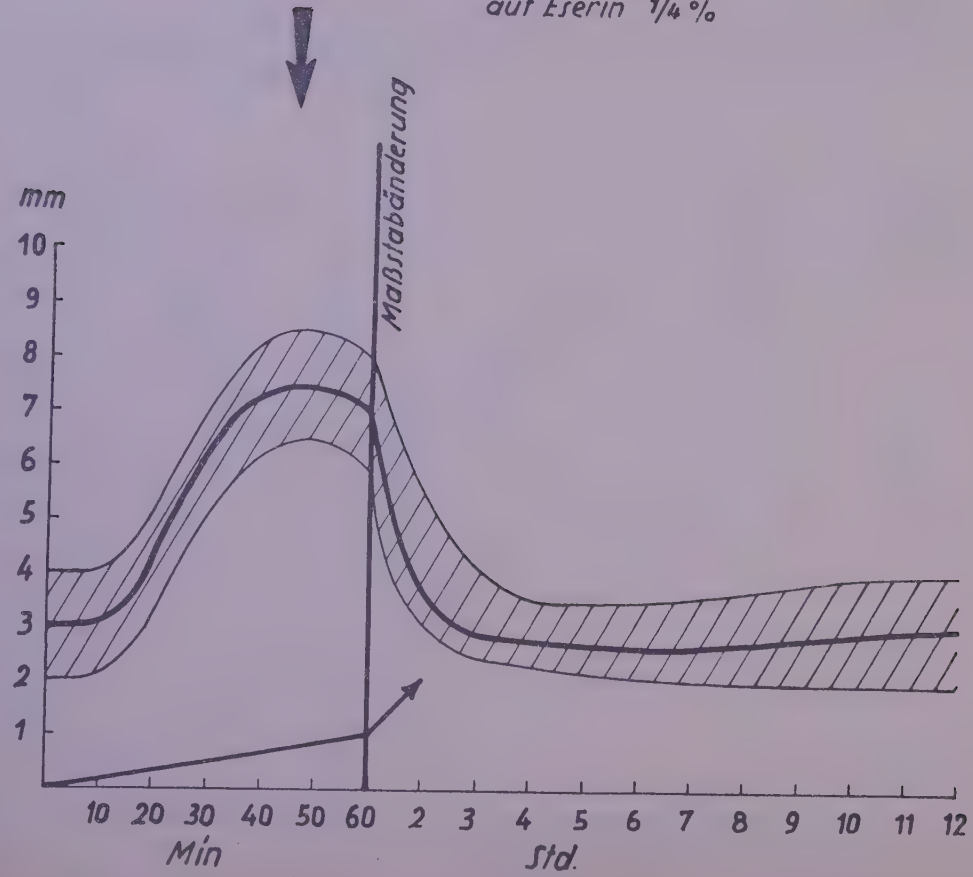
Nr. 18 Abklingen der Eserin (¼%) - Miosis auf Mydriaticum „Roche"



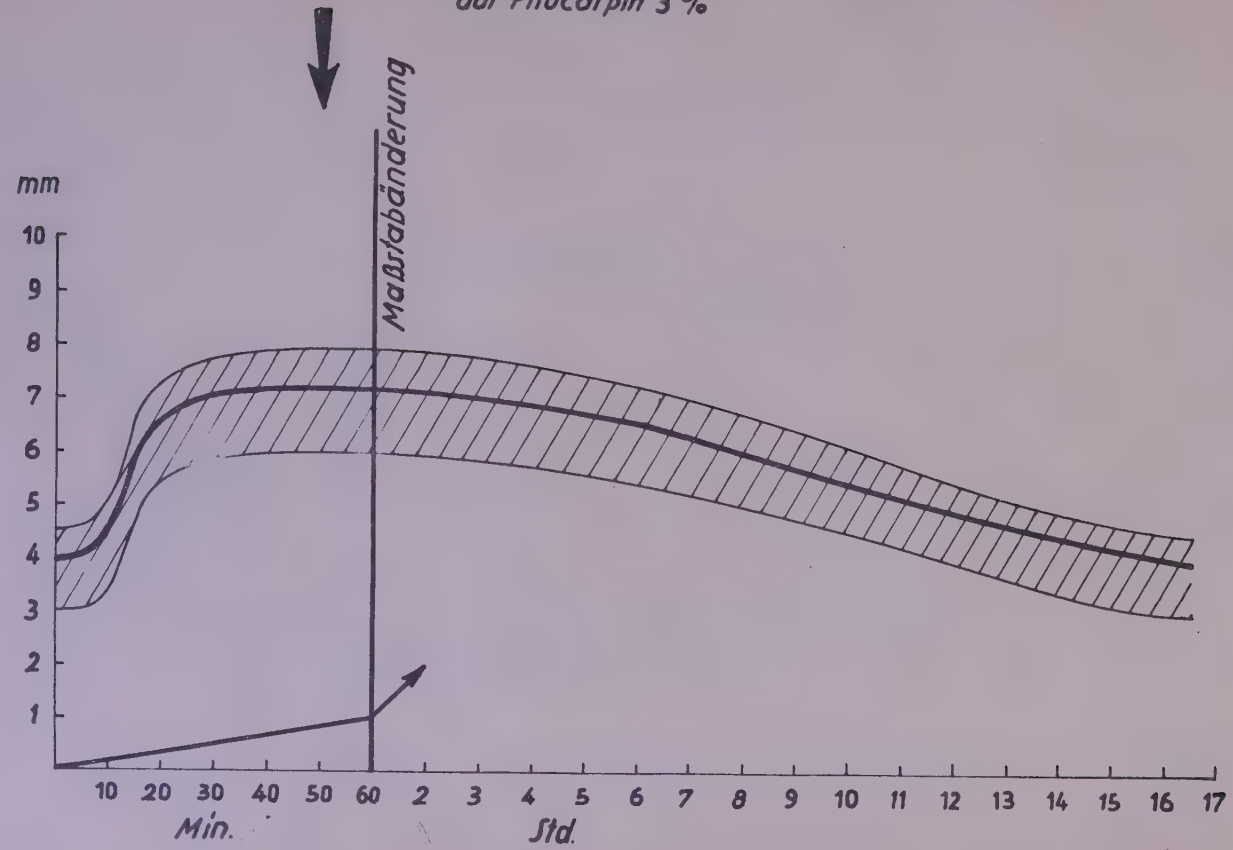
Nr. 19 Abklingen der Mydrial - Mydriasis
auf Pilocarpin 3 %



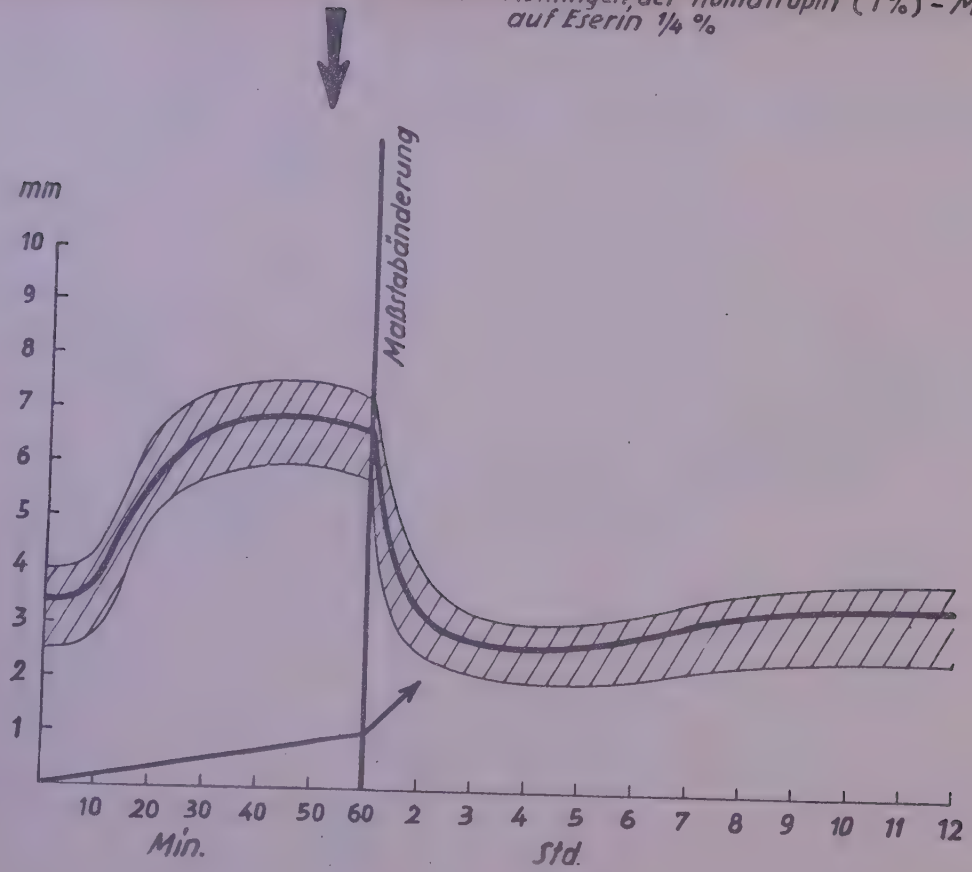
Nr. 20 Abklingen der Mydrial - Mydriasis
auf Eserin 1/4 %



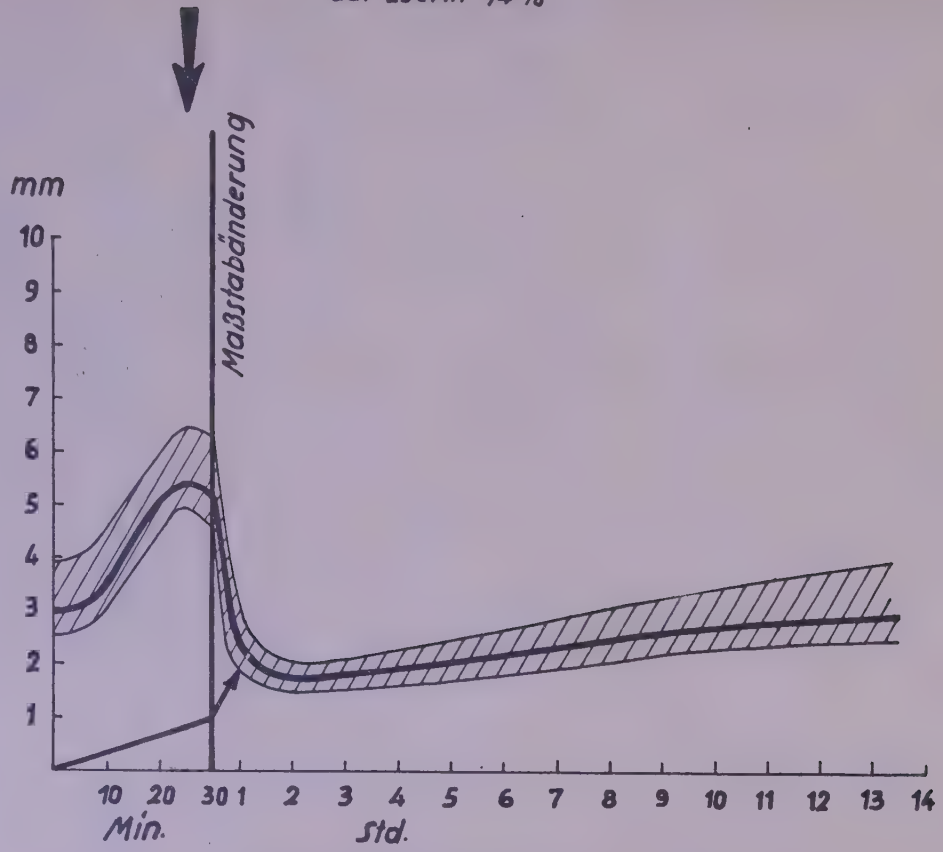
Nr. 21 Abklingen der Homatropin (1%) - Mydriasis
auf Pilocarpin 3 %



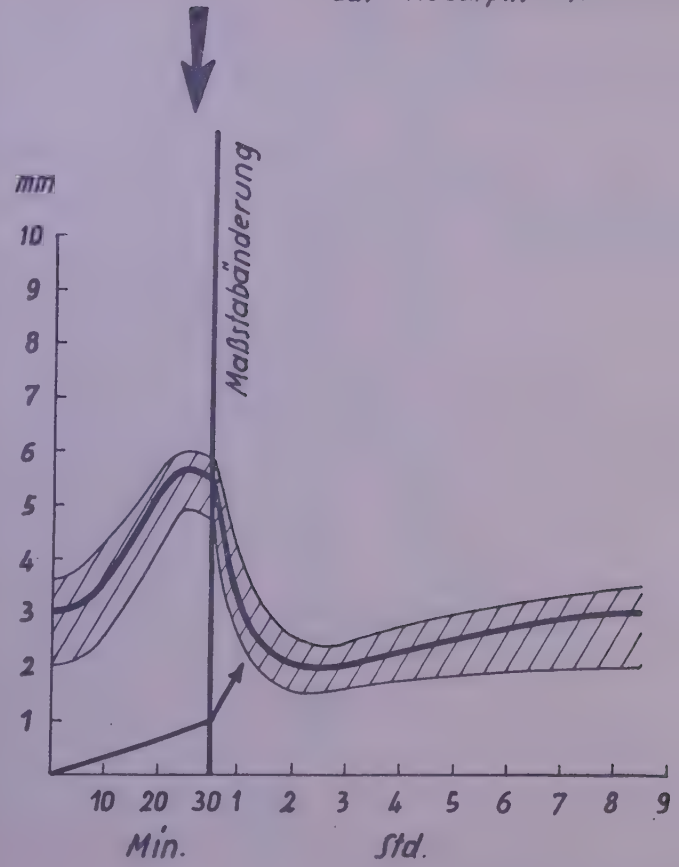
Nr. 22 Abklingen der Homatropin (1%) - Mydriasis auf Eserin 1/4 %



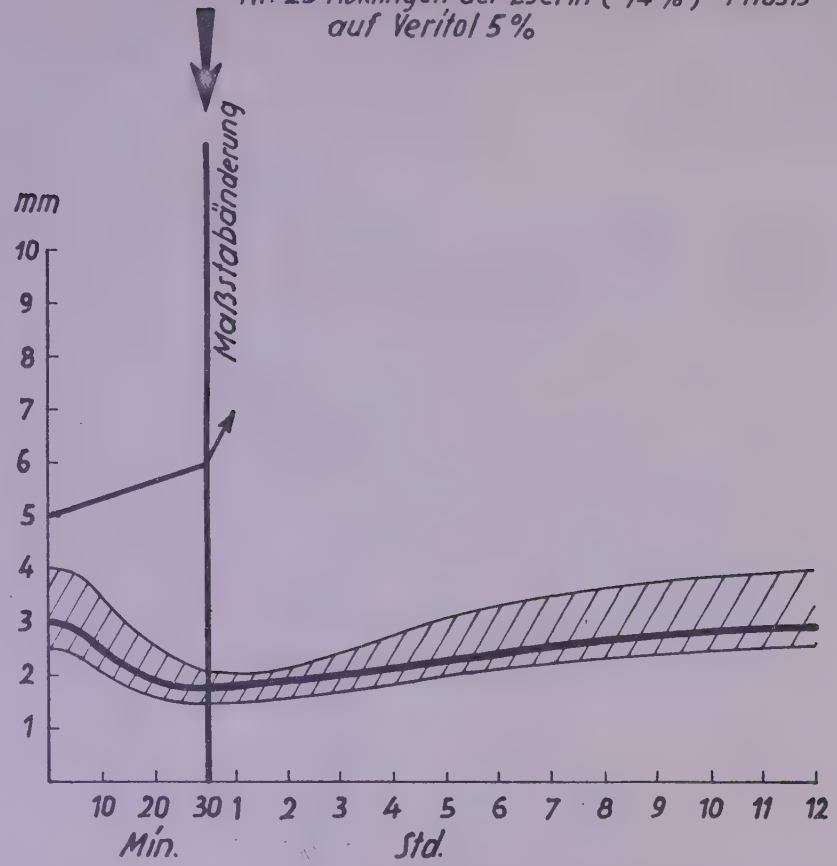
Nr. 23 Abklingen der Verítol (5 %) – Mydriasis
auf Eserin ¼ %



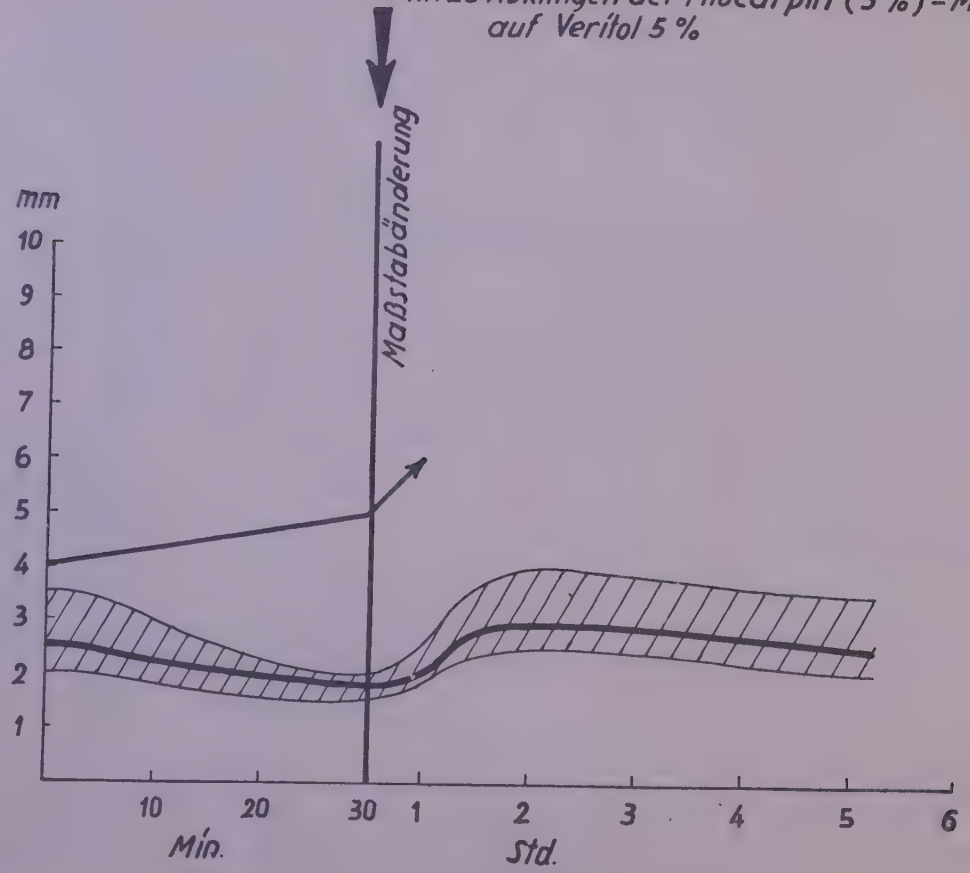
Nr 24 Auswirkungen der Veritol (5 %) – Mydriasis
auf Pilocarpin 3 %

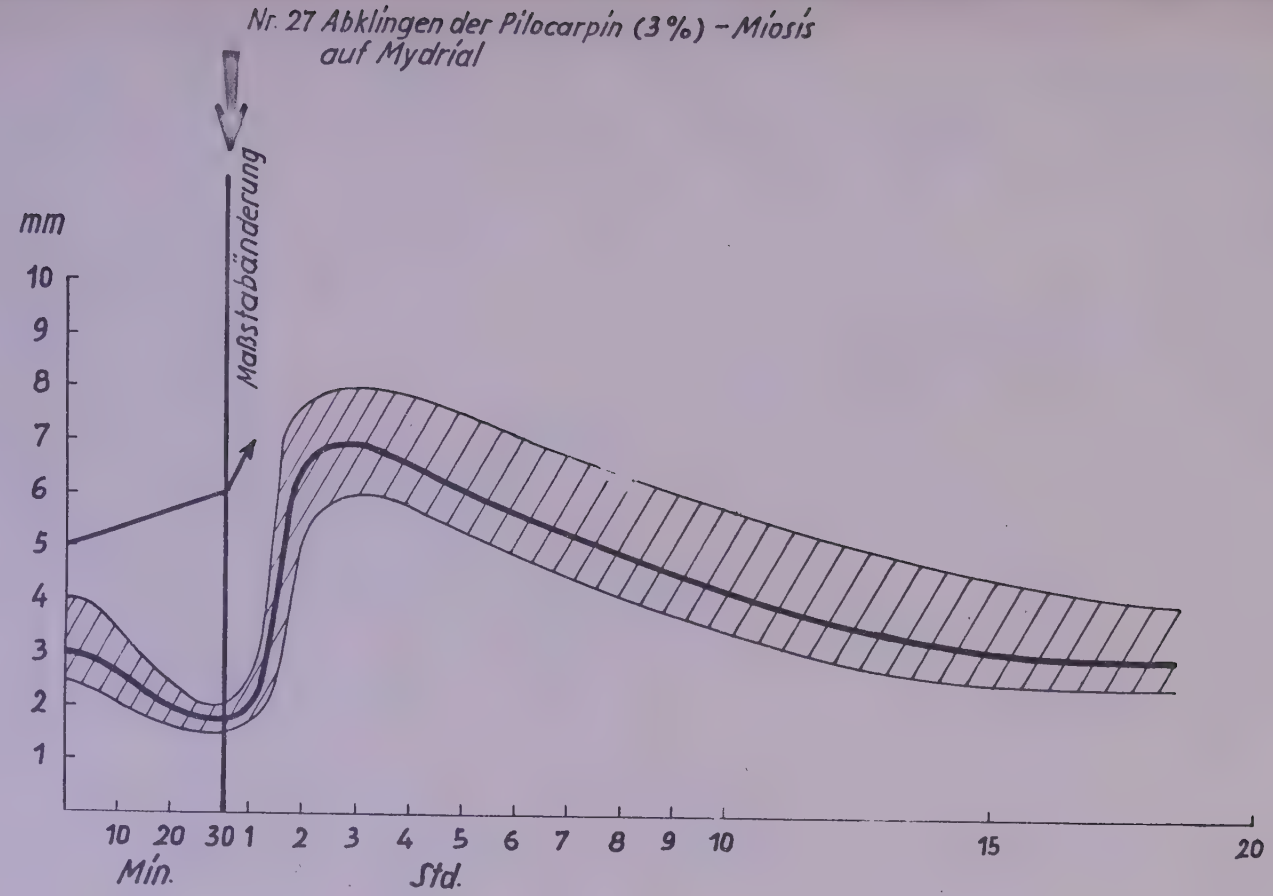


Nr. 25 Abklingen der Eserin (1/4 %) - Miosis
auf Veritol 5 %

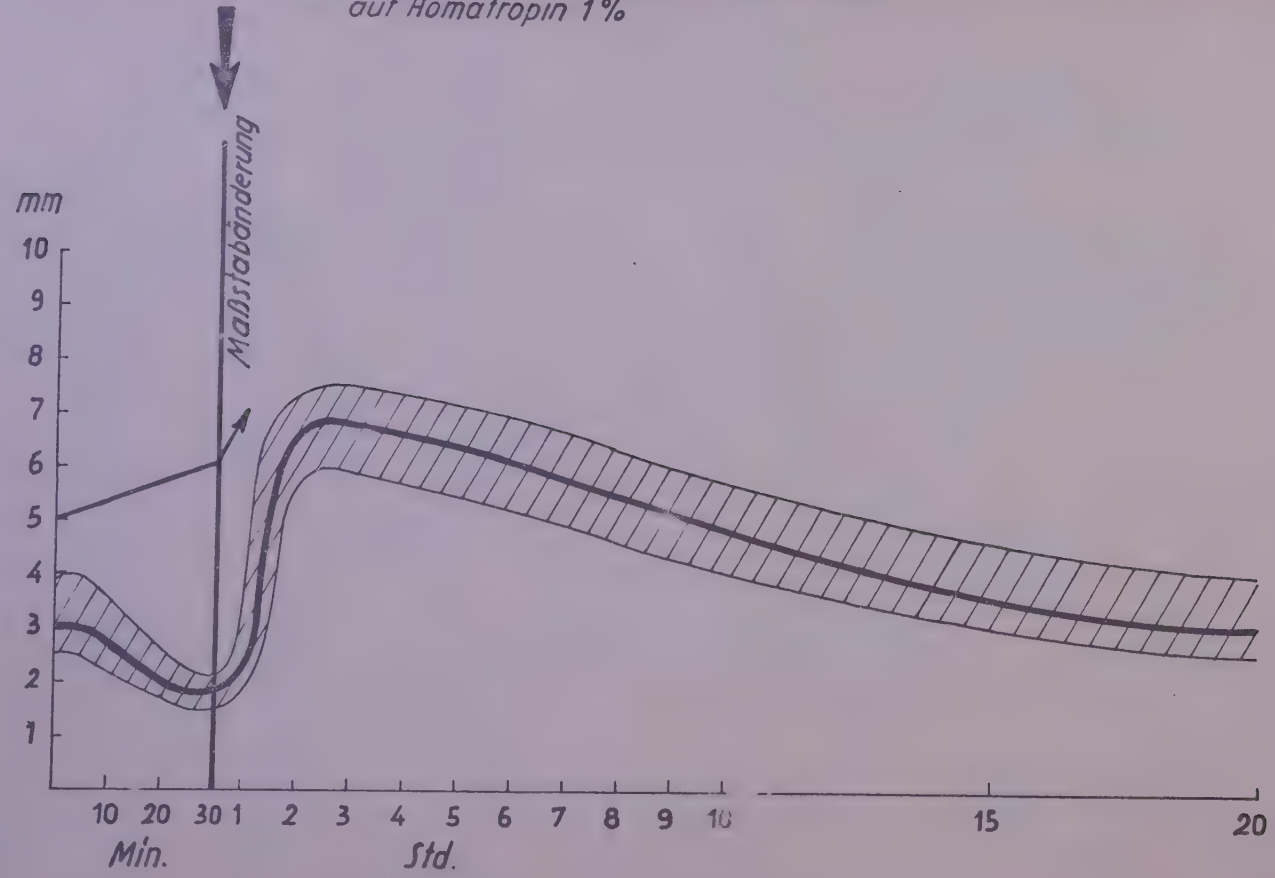


Nr. 26 Abklingen der Pilocarpin (3%) – Miosis auf Veritol 5%

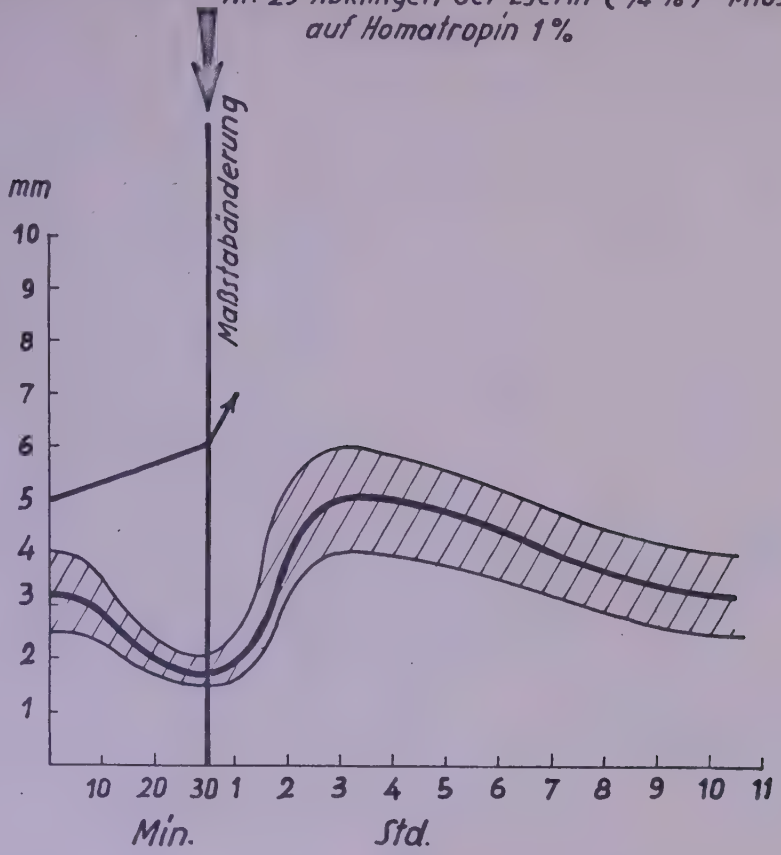



Nr. 27 Abklingen der Pilocarpin (3%) – Miosis
auf Mydrial
Maßstabänderung
mm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
10 20 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 15 20
Min.
Std.

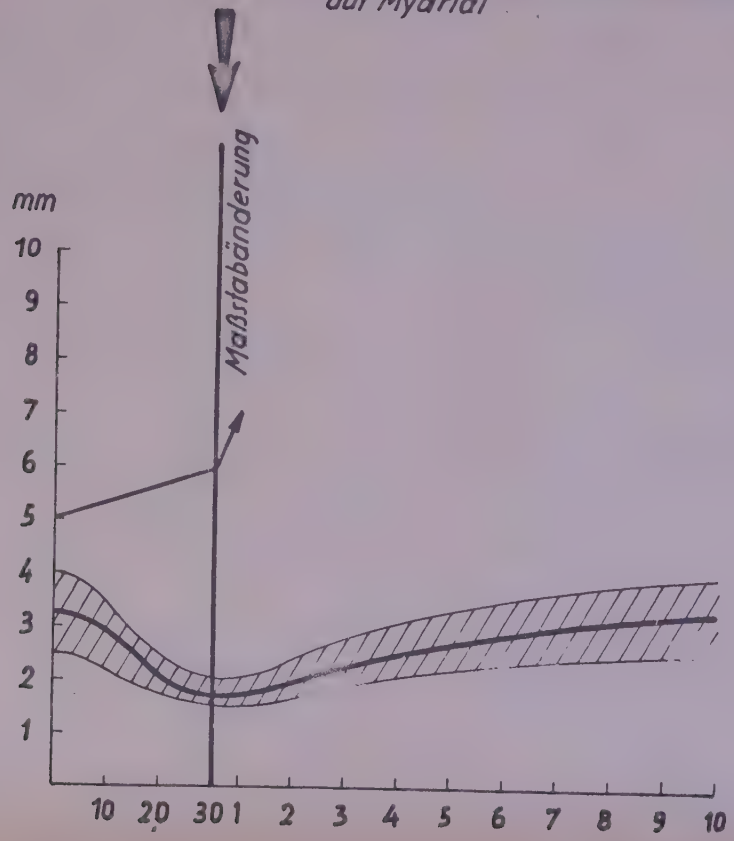
Nr. 28 Abklingen der Pilocarpin (3%)-Miosis auf Homatropin 1%



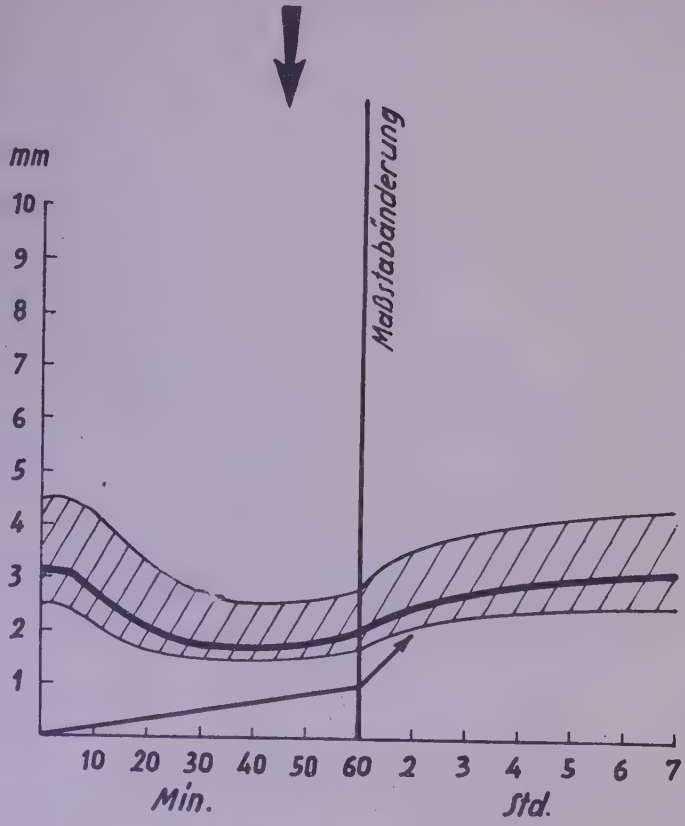
Nr. 29 Abklingen der Eserin (¼ %) – Miosis auf Homatropin 1 %



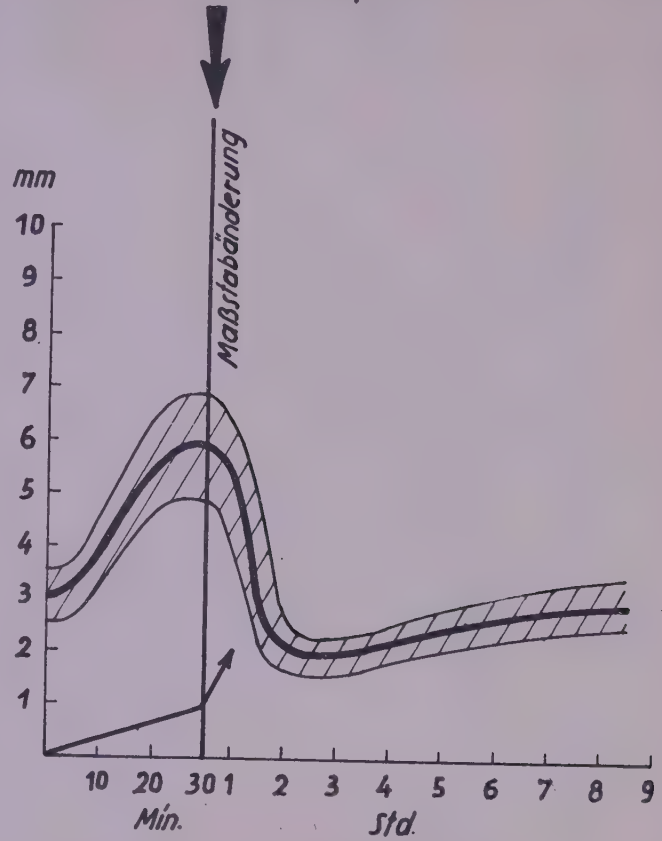
Nr. 30 Abklingen der Eserin (1/4%) – Miosis auf Mydrial



Nr. 31 Abklingen der Pilocarpin (3%)-Miosis auf Cocain 4%



Nr. 32 Abklingen der Cocain (4%)-Mydriasis auf Pilocarpin 3%



Geschwindigkeit der Pupillenerweiterung
im Bereich des linearen Anstiegs der Kurven

0,05 0,1 0,2 0,3 0,4 mm/min

Mydriaticum „Roche" 1/2%
2 Tropfen

Mydriaticum „Roche" 1/2 %

" " 1/4 %

" " 1/8 %

" " 1/16 %

" " 1/32 %

" " 1/64 %

" " 1/128 %

Nr. 33

Geschwindigkeit der Pupillenverengerung
im Bereich des linearen Abfalls der Kurven

0,05 0,1 0,2 0,3 0,4 mm/min

Mydriaticum „Roche" 1/2%
2 Tropfen

Mydriaticum „Roche" 1/2 %

" " 1/4 %

" " 1/8 %

" " 1/16 %

" " 1/32 %

" " 1/64 %

" " 1/128 %

Nr. 34

Geschwindigkeit der Pupillenerweiterung
im Bereich des linearen Anstiegs der Kurven
0,05
0,1
0,2
0,3
0,4
mm/min
Veritol 5%
Veritol 5% und Mydriaticum-
„Roche" 0,5% zu gleichen Teilen
Homatropin 1%
Mydrial
Eserin 1/4%
Pilocarpin 3%
Nr. 35

L E G E N D E N

Nummer d. Kurve	Pharmaka	Anzahl der untersuchten Personen
1	Mydriaticum "Roche" 0,5% Lösg.	23
2	Mydriaticum "Roche" 0,5% Lösg. 2 Tropfen im Abstand von 2 Min.	10
3	Mydriaticum "Roche" 1/4% Lösg.	17
4	Mydriaticum "Roche" 1/128% Lösg.	10
5	Mydriaticum "Roche" 1/ 16% Lösg.	10
6	Mydriaticum "Roche" 1/ 64%Lösg.	10
7	Mydriaticum "Roche" 1/8% Lösg.	10
8	Mydriaticum "Roche" 1/32% Lösg.	10
9	Veritol 5% Lösg.	10
10	Mydriaticum "Roche" 0,5% Lösg. und Veritol 5% Lösg. zu gleichen Teilen (Stammlösung)	10
11	Homatropin 1% Lösg.	10
12	Mydrial	11
13	Mydriaticum "Roche" 0,5% Lösg. nach 25 Min. Pilocarpin 3% Lösg.	10
14	Mydriaticum "Roche" 0,5% Lösg. nach 25 Min. Eserin 1/4% Lösg.	10
15	Pilocarpin 3% Lösg.	10
16	Eserin 1/4% Lösg.	10
17	Pilocarpin 3% Lösg. nach 30 Min. Mydriaticum "Roche" 0,5%	10
18	Eserin 1/4% Lösg. nach 30 Min. Mydriaticum "Roche" 0,5%	10
19	Mydrial nach 50 Min. Pilocarpin 3% Lösg.	10
20	Mydrial nach 45 Min. Eserin 1/4% Lösg.	10

21	Homatropin 1% Lösg. nach 50 Min. Pilocarpin 3% Lösg.	10
22	Homatropin 1% Lösg. nach 50 Min. Eserin 1/4% Lösg.	10
23	Veritol 5% Lösg. nach 25 Min. Eserin 1/4% Lösg.	10
24	Veritol 5% Lösg. nach 25 Min. Pilocarpin 3% Lösg.	10
25	Eserin 1/4% Lösg. nach 30 Min. Veritol 5% Lösg.	10
26	Pilocarpin 3% Lösg. nach 30 Min. Veritol 5% Lösg.	10
27	Pilocarpin 3% Lösg. nach 30 Min. Mydrial	10
28	Pilocarpin 3% Lösg. nach 30 Min. Homatropin 1% Lösg.	10
29	Eserin 1/4% Lösg. nach 30 Min. Homatropin 1% Lösg.	10
30	Eserin 1/4% Lösg. nach 30 Min. Mydrial	10
31	Pilocarpin 3% Lösg. nach 45 Min. Cocain 4% Lösg.	10
32	Cocain 4% Lösg. nach 30 Min. Pilocarpin 3% Lösg.	10
33	Geschwindigkeit der Pupillenerweiterung im Bereich des linearen Kurvenanstiegs der Verdünnungsreihe von Mydriaticum "Roche".	
34	Geschwindigkeit der Pupillenverengerung im Bereich des linearen Kurvenabfalls der Verdünnungsreihe von Mydriaticum "Roche".	
35	Geschwindigkeit der Pupillenerweiterung im Bereich des linearen Kurvenanstiegs von Veritol, Mydrial, Homatropin, Eserin, Pilocarpin und Veritol 5 % und Mydriaticum "Roche" 0,5 % zu gleichen Teilen.	

Diskussion

Nach unseren Untersuchungen lassen sich im Ablauf einer pharmakologischen Pupillenprüfung folgende Phasen oder Stadien unterscheiden.

1. Latenzstadium.

Es findet keine sichtbare Wirkung statt, denn das Pharmakon befindet sich noch in der Sklera, also auf dem Weg zum Wirkungsort.

2. Anstiegsphase.

Das Pharmakon wird im Gewebe angereichert und entfaltet seine Wirkung. Wir unterteilen in Abschnitte mit zunehmendem Anstieg; Anstieg mit gleicher Geschwindigkeit und Anstieg mit nachlassender Geschwindigkeit.

3. Stadium der maximalen Wirkung.

In diesem Stadium hat das Gewebe die zur maximalen Wirkung erforderliche Sättigung.

4. Stadium des Wirkungsabfalls.

Es wird unterteilt in eine zunehmende, lineare und abnehmende Phase.

Von den verschiedenen Phasen interessierte uns besonders die Anstiegsphase und hier wieder der Anstieg mit gleicher Geschwindigkeit, ebenso der entsprechende Teil im Abfall der Kurven der Verdünnungsreihe. Diese Kurvenbereiche wurden bei jedem Pharmakon herausgesucht, die zugehörige Steigungsgeschwindigkeit in mm/min berechnet und in Abb. 33 und 34 graphisch dargestellt. Dies ist besonders eindrucksvoll an der Verdünnungsreihe mit Mydriaticum "Roche". Die Steigungsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Verdünnung kontinuierlich ab. Sie beträgt bei 2 Tropfen der offizinellen 0,5%igen Lösung im Abstand von 2 Min., bis zu 1 Tropfen bei einer Verdünnung von 1/128%, 0,4 mm/min bis 0,02 mm/min. Gerade bei dieser hohen Verdünnung wird das Maximum erst nach 1 Std. erreicht und be-

ginnt sofort wieder abzufallen, sodaß nach 1 Std. die Pupillen wieder gleich waren. Auch die 1/64%ige Lösung bewirkte eine Mydriasis von nahezu 6 mm im Durchschnitt bei einer Anstiegsgeschwindigkeit von 0,05 mm/min im linearen Bereich der Kurve.

Nach unseren Untersuchungen setzt beim offizinellen 0,5%igen Mydriaticum "Roche" im Gegensatz zu Hollwich (12)-10 Min. die Pupillenerweiterung meßbar schon nach 5 - 7 Min. ein (Abb.1) und das Maximum ist in den meisten Fällen nach 30 Min. erreicht. Die Pupillenweite betrug im Mittel 7,5 mm und hielt etwa 90 Min. an. Dann erfolgte ein fortlaufender Abfall, der nach etwa 7 Std. den Ausgangswert wieder erreichte. Die 0,3%ige Lösung von Hollwich entspricht etwa unserer 1/4%igen Lösung (Abb.3). Wir fanden hierbei einen etwas verzögerten Anstieg (0,2 mm/min), aber dennoch eine maximale Mydriasis nach 30 Min. Bereits nach 1 Std. beginnt die Verengerung und nach 6 Std. hat die Pupille wieder Ausgangsweite.

Staenglein (31) konnte zwischen der Wirkung eines Tropfens und 2 Tropfen im Abstand von 2 Min. keinen Unterschied feststellen. Wir fanden, daß bei 2 Tropfen im Abstand von 2 Min. (Abb.2) die Mydriasis rascher und ergiebiger erfolgte. Beim Ausklingen der Kurve stimmen die Beobachtungen überein.

Vilmar (35) verglich Mydriaticum "Roche" und Mydrial und berichtet, daß bei beiden nach 30-40 Min. eine maximale Mydriasis erreicht sei.

Wir fanden bei Mydriaticum "Roche" spätestens nach 30 Min. (Abb.1) eine maximale Mydriasis und bei Mydrial frühestens nach 40 Min. (Abb. 12). Die Mittelwerte liegen bei unseren Untersuchungen im Vergleich bei Mydriaticum "Roche" höher und bei Mydrial etwa gleich hoch.

Die Ergebnisse von Hector (11) stimmen mit den unsrigen über-

ein. Ebenso darin, daß die mydriatischen Effekte bei Mydriaticum "Roche" stärker sind als bei Homatropin (Abb.11). Bei einer Mischung aus Mydriaticum "Roche" und Veritol zu gleichen Teilen Stammlösung (Abb.10) fanden sich im Anstieg bis zum Maximum keine Unterschiede im Vergleich zu Mydriaticum "Roche" alleine. Der Abfall der Kurve jedoch, nach Überschreiten des Maximum war in den ersten 3-4 Std. geringgradig schneller als bei Mydriaticum "Roche" alleine.

Auf Eserin 1/4% (Abb.14) klingt eine Mydriaticum "Roche"-Mydriasis schneller ab als auf Pilocarpin 3% (Abb.13). Die darauffolgende Miosis ist in beiden Fällen kürzer als bei Pilocarpin oder Eserin alleine.

Bei Homatropin 1% (Abb.11) begannt der mydriatische Effekt im Gegensatz zu Lewin (16) (4,5 Min.) nach 10 Min. und hielt 7 Std. an (Lewin 3-4 Std.), nach 30 Std. waren die Pupillen wieder gleich weit.

Nach Marron (21) hält die maximale Mydriasis nur 90 Min. an und erreicht einen Durchmesser von 8,0 mm; nach unserer Untersuchung weniger.

Feldmann (8) gab auf der Höhe der Homatropin-Mydriasis eine 1%ige Pilocarpin-Lösung, welche die Rückkehr zum Ausgangswert auf 11-12 Std. verkürzte. Wir gaben eine 3%ige Lösung (Abb.21) und fanden, daß nach etwa 15 Std. die Pupillen wieder gleich weit waren.

Durch eine 1/4%ige Eserin-Lösung wird die durch 1%iges Homatropin verursachte Mydriasis vollständig aufgehoben (Abb.22). Nach 10 Std. sind die Pupillen wieder gleich weit.

Bei Mydrial (Abb.12) beginnt die Mydriasis meßbar nach 13-15 Min.

Bei Thiel (32) nach 10 Min. Nach 10 Std. besteht immer noch eine Mydriasis von durchschnittlich 5 mm, und erst nach 20 Std.

sind die Pupillen wieder gleich weit.

Gibt man bei einer Mydrial-Mydriasis auf dem Höhepunkt Pilocarpin (Abb.19), so klingt sie langsamer ab als auf Eserin (Abb.20). Durch Pilocarpin wird die Mydriasis auf 12 Std. verkürzt und durch Eserin auf 10 Std., wobei nach der 3. Std. die Pupillenweite geringgradig unter den Ausgangswert abfällt.

Die meisten Untersuchungen, die in der Literatur beschrieben sind berichten über Ergebnisse des heute ungebräuchlichen 2-5%igen Veritolsulfats. Friemann (10), Russo (26) und Meyer (22). Sie fanden nach 15-20 Min. eine maximale Mydriasis zwischen 7 und 8 mm, die höchstens 1 Std. anhielt und in 3-4 Std. wieder abklang.

Das heute gebräuchliche und handelsübliche 5%ige Veritolformiat bewirkt nach unseren Untersuchungen meist eine mittlere Mydriasis von 5 mm und ganz selten eine maximale (Abb.9). Schmidt (29) und Böhringer (4) fanden dagegen in der Hälfte der untersuchten Fälle Pupillendurchmesser von 6-7 mm.

Eine Veritol-Mydriasis klingt auf Pilocarpin im Bereiche des Maximum rasch ab. Nach der 1. Std. fällt die Kurve unter den Ausgangswert ab, um nach 8 Std. etwa zum Ausgangswert zurückzukehren. (Abb .24).

Auf Eserin ist der Abfall noch steiler, die anschließende Miosis stärker und die Rückkehr zur Norm langsamer (Abb.23).

Rizzo (25) unternahm seine Cocainversuche bei konstanten Lichtverhältnissen mit einer 2%igen Lösung, während wir die 4%ige gebrauchten und mit geringen Abweichungen zu den selben Ergebnissen kamen. Auf 1%iges Pilocarpin im Bereich des

Maximum fand sich eine rasche Miosis, die bei Rizzo (25) nach 1 Std., bei uns durch die 3%ige Lösung (Abb.30) nach 2 Std. ihren Höhepunkt erreichte. Nach 6-8 Std. war die Pupille wieder normal.

Im Unterschied zu den Untersuchungen von Fanta (7), welcher 1/4%-, 1/2%- und 2%iges Pilocarpin verwendete, gebrauchten wir 3%iges und fanden, daß schon nach 10 Std. die Miosis abgeklungen war (Abb.15). Die maximale Miosis hielt bei unseren Versuchspersonen etwa 4 Std. an; bei Lieb (19), der die 2%ige Lösung verwendete hielt sie nur durchschnittlich 1 Std. an und war nach etwa 12 Std. wieder abgeklungen.

Eine Pilocarpin-Miosis wird durch Mydriaticum "Roche" aufgehoben (Abb .28). Nach etwa 90 Min. besteht eine maximale Mydriasis von 7 mm, die innerhalb von 7 Std. wieder abklingt. Auch durch Homatropin wird eine Pilocarpin-Miosis rasch aufgehoben (Abb.28); die einsetzende Mydriasis ist nach etwa 20 Std. wieder abgeklungen.

Durch Mydrial wird die Kurve ebenfalls abgekürzt, doch die Ausgangspupillenweite wird schon nach etwa 15 Std. wieder erreicht. (Abb.27).

Durch Veritol wird die Pilocarpin-Miosis ebenfalls überwunden, aber durchschnittlich nur um 0,5-1 mm. Die erreichte mittlere Mydriasis klingt in etwa 3-5 Std. wieder vollständig ab (Abb.26).

Durch 4%iges Cocain wird die Pilocarpin-Miosis kaum abgekürzt; nach 7 Std. ist der Ausgangswert wieder erreicht (Abb .31).

Bei den Untersuchungen mit Eserin beschränkten wir uns wegen der starken subjektiven Beschwerden auf die übliche 1/4%ige Lösung, zumal eine 2%ige Lösung nach Dunphy (6) die Pupillen

kaum stärker verengt. Er fand in Übereinstimmung mit Schumacher (30) und Lieb (19), daß nach 1 Std. eine maximale Miosis erreicht war, die nach 7-8 Std. wieder verschwunden war.

Wir fanden im allgemeinen nach 30 Min. eine maximale Miosis, welche 90 Min. anhielt und während 15 Std. wieder auf den Ausgangswert zurückging (Abb.16).

Mydriaticum "Roche" (Abb.18) und Mydrial (Abb. 30) verkürzen lediglich die Dauer der Miosis auf etwa 7-10 Std.

Homatropin (Abb.29) überwindet die Eserin-Miosis, sodaß nach 2 1/2 Std. eine Mydriasis von durchschnittlich 6 mm erreicht wird, die aber auf 10 Std. beschränkt ist.

Veritol (Abb.25) beeinflußt die durch Eserin hervorgerufene Miosis praktisch nicht; nach 12 Std. ist der Ausgangswert wieder erreicht.

Zusammenfassung

Es wird über eine neue Methode der pharmakologischen Pupillenprüfung am lebenden Menschen berichtet. Das Wesen dieser Methode besteht darin, die im normalen Tagesablauf auftretenden Schwankungen der Pupillenweite, die sich auch vorallem bei Beginn und Ende einer pharmakologischen Beeinflussung störend bemerkbar machen, dadurch aufzuheben, daß bei jeder einzelnen Ablesung im Verlauf einer Untersuchung die pharmakologisch unbeeinflußte Pupille stets die gleiche Weite aufweist wie am Anfang. Durch geringe Änderung der Beleuchtungsverhältnisse war dies ohne besondere Schwierigkeiten möglich.

Die Untersuchungen wurden an 341 augengesunden Patienten eines internistischen Kreiskrankenhauses durchgeführt.

Es wurden folgende Pharmka verwendet: 3 Sympathikomimetika: Mydrial, Veritol und Cocain. 2 Parasympathikomimetika: Pilocarpin und Eserin. 2 Parasympathikolytika: Mydriaticum "Roche " und Homatropin. Von Mydriaticum "Roche" wurde eine Verdünnungsreih im Sinne einer geometrischen Reihe hergestellt.

Die einzelnen Pharmaka wurden auf ihr Anklingen und Abklingen, sowie auf Größe und Dauer der maximalen Mydriasis bzw. Miosis untersucht.

Besonders beachtet und in Abb. 33 und 34 graphisch dargestellt wurden die Pupillenerweiterungs- bzw. Pupillenverengerungsgeschwindigkeiten in den linearen Kurvenbereichen bei der Verdünnungsreihe mit Mydriaticum "Roche". In Abb. 35 wurde die Geschwindigkeit im linearen Anstiegsbereich der übrigen Pharmaka dargestellt.

Weiter wurde untersucht wie sich die Mittel gegenseitig beeinflussen, wenn das anders wirkende Pharmakon im Bereich des Wirkungsmaximums gegeben wird.
Die Pupillenmessungen erfolgten mit dem Vergleichspupillometer nach Haab.

Literaturverzeichnis

1.) AMBACHE, N.:

The nicotinic action of substances supposed to be purely smooth-muscle stimulating. (B) effect of Ba Cl_2 and pilocarpine on the superior cervical ganglion.

J. Physiol. 110, 164-172 (1949).

2.) AMSLER, M.:

Lehrbuch der Augenheilkunde. Verlag von S. Karger, Basel/Schweiz, 1948, 161-163.

3.) BERTHEAU, H.:

Das Homatropin.

Berl. Klin. Wschr. 17, 581 (1880).

4. BÖHRINGER, H.R.:

Veritol-Augentropfen als diagnostisches Mydriaticum.

Praxis, Schweiz. Rdschr. Med. 1948, 585 (1948).

5.) BRAND, J.:

Klinische Erfahrungen mit einem neuen synthetischen Mydriaticum.

Klin. Mbl. Augenhk. 120, 596-605 (1952) I.

6.) DUNPHY, E.B.:

Some observations on miotics.

J. Ophth. 32, 399-407 (1949).

7.) FANTA, H.:

Die Wirkungsweise des Pilokarpin bei normalen Augen.

Ophthalmologica (Basel) 115, 338-353 (1948).

8.) FELDMANN, J.B.:

Mydriatics. A clinical observation.

Arch. Ophthalm. 41, 42-59 (1949).

9.) FRANCESCHETTI, A. u. BISCHLER, V.:

Vegetative Funktionen des Auges.
Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems

II. Bd. Pathophysiologie. S. 505-506.

Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1963.

10.) FRIEMANN, W.:

Über die Wirkung des Veritols am menschlichen Auge.

Klin. Mbl. Augenhk. 101, 563-564 (1938).

11.) HECTOR, M.:

Ro 1-7683/15: A new and effective mydriatic.

Amer. J. Ophth. 49, 958 - 967 (1960).

12.) HOLLWICH, F. und ULMER, E.:

Festung der Mydriatica Ro 1-7683/15 und 16 an augengesunden Versuchspersonen.

Klin. Mbl. Augenhk. 129, 685 - 687 (1856).

13.) HORRENS, B.:

Contribution à l'étude du monde d'action myotique de l'éserine.

Bull. Soc. belge Ophthalm. 93, 398 - 403 (1949).

14.) JACKSON, E.:

When and how to use mydriatics in the eye.

M. News, Philadelphia 49, 88 (1886).

15.) LEWIN und GUILLERY:

Die Wirkung von Arzneimitteln und Giften auf das Auge.

I. Bd. 1913, 120, Verlag August Hirschwald, Berlin.

16.) LEWIN und GUILLERY:

wie 15.), jedoch S. 187 - 188.

17.) LEYDHECKER, W.:

Glaukom, S. 400 - 412.

Verlag Springer, Berlin-Heidelberg-Göttingen (1960).

18.) LEYDHECKER, W.:

wie 17.), jedoch S. 447.

19.) LIEB, W. und PIRCH, H.:

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Parasympathikomimetika.

Klin. Mbl. Augenhk. 128, 593 - 604 (1956).

20.) LOEWENSTEIN, O. and LOEWENFELD, J.E.:

Effect of physostigmine and pilocarpine on iris sphincter of normal man. Is it competitive or additive? Pupillographic studies.

A.M.A. Arch. Ophth. 50, 311 - 318 (1953).

21.) MARRON, J.:

Cycloplegia and mydriasis by use of atropine, scopolamine and homatropine-paredrine.

Arch. Ophth. 23, 340 - 350 (1940)

22.) MEYER, B.:

Zur Pharmakologie des Veritols. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise am Auge.

Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1940.

23.) OLIVER, C.A.:

The comparative action of hydrobromate of homatropine and of sulphate of atropia upon the iris and ciliary muscle.

Am. J.M. Sc. 82, 150 (1881).

24.) RISLEY, S.D.:

The value of homatropine, hydrobromate in ophthämic practice.

Am. J. M. Sc. 81, 113 (1881).

25.) RIZZO, A.:

Sulla midriasi da coccaina.

(Contributo sperimentale).

Ann. di ottalmol. e din. oculist. 55, 1 - 35 (1927).

26.) RUSSO, A.:

Wirkung des Veritols auf das Auge.

Rass. ital. ottalm. 7, 5 - 6 (1938).

27.) SCHÄFER, H.:

Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit des Atropins, Duboisins, und Homatropins auf das Auge.

Arch. f. Augenhk. 10, 186 (1881).

28.) SCHELL, H.S.:

A new mydriatic (homatropin hydrobromate).

M. Times (Philadelphia) 11, 7 - 10 (1880).

29.) SCHMIDT, R.:

Das ameisensaure Veritol als pupillenerweiterndes und augendrucksenkendes Mittel.

Klin. Mbl. Augenhk. 106, 429 - 442 (1941).

30.) SCHUMACHER, H.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise von Eserin im Auge.

Ophthalmologica (Basel) 131, 173 - 178 (1956).

31.) STAENGLEIN, K.:

Über ein neues Kurz- und Schnellmydriaticum.

Dtsch. med. Wschr. 82, 481 - 484 (1857).

32.) THIEL, R.:

Über die pupillenerweiternde Wirkung verschiedener Sympathikusreizmittel (Aryl-alkylamine).

Klin. Mbl. Augenhk. 108, 10 - 19 (1942)

33.) THIEL, R.:

Die medikamentöse Therapie des primären Glaukoms.

Klin. Mbl. Augenhk. 125, 513 - 530 (1954).

34.) TWEEDY, J. and RINGER, S.:

On the treatment of diphtheritic ophthalmia by local applications of solution of quinine.

Lancet 1, 125 (1880).

35.) VILMAR, K.-F.:

Über ein neues Mydriaticum und seine Wirkung, auf die Pupillomotorik.

Ophthalmologica (Basel) 135, 114 - 122 (1958).

36.) WEEKERS, R.:

Le monde d'action de l'éserine et du di-iso-propyl-fluoro-phosphate.

Bull. Soc. Ophthalm. France 1952, 34 - 38 (1952).

37.) WOLF, A.V. and HODGE, H.C.:

Effects of atropine sulfate, methylatropine nitrate (metropine) one homatropine hydrobromide on adult human eyes.

Arch. Ophth. 36, 293 - 301 (1946.).

L e b e n s l a u f

Am 18. September 1935 wurde ich, Wilhelm Diehl, als Sohn des Wilhelm Diehl und seiner Ehefrau Katharina, geb. Becker in Neustadt an der Weinstraße geboren. Von 1942 bis 1948 besuchte ich die dortige Volksschule. Danach wechselte ich ins Gymnasium Wilhelmsdorf/Württ. über, wo ich am 12. März 1956 die Reifeprüfung ablegte. Mein Studium verbrachte ich in Erlangen, Kiel und Innsbruck. Die letzten 3 Semester verbrachte ich wiederum in Erlangen und legte am 5. März 1963 die ärztliche Prüfung ab. Von Mai 1963 bis Ende Februar 1964 war ich an der Universitäts-Augenklinik Erlangen als Medizinalassistent tätig. Seit 1. März arbeite ich im Städt. Krankenhaus Forchheim als Medizinalassistent.

Erlangen, den 4. März 1964

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN